UNIVERSITE DE TOULOUSE
FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1963

N° 85

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES NAEVO-CARCINOMES DES MUQUEUSES

THESE

pour le Doctorat en Médecine
(Diplôme d'Etat)

présentée et soutenue publiquement en Octobre 1963

par

André GEAY
Externe des Hôpitaux

MEMBRES DU JURY : MM. MARQUES Président
BARDIER
BRU } Assesseurs
ESTRADE
ESPAGNO J. Suppléant

CENTRE D'EDITIONS UNIVERSITAIRES DE L'A.G.E.T.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546524_0022

UNIVERSITE DE TOULOUSE
FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1963

N° 85

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES NAEVO-CARCINOMES DES MUQUEUSES

THESE

pour le Doctorat en Médecine
(Diplôme d'Etat)

présentée et soutenue publiquement en Octobre 1963

par

André GEAY
Externe des Hôpitaux

MEMBRES DU JURY : MM. MARQUES Président
BARDIER
BRU } Assesseurs
ESTRADE
ESPAGNO J. Suppléant

CENTRE D'EDITIONS UNIVERSITAIRES DE L'A.G.E.T.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

UNIVERSITE DE TOULOUSE

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

TABLEAU DU PERSONNEL

DOYEN : Monsieur LAZORTHES

1er ASSESSEUR : Monsieur BLANC

2ème ASSESSEUR : Monsieur SOREL

DOYENS HONORAIRES : Messieurs GORSE, CALVET LEFEBVRE, BRUSTIER

PROFESSEURS HONORAIRES : Messieurs RIBAUT, VALLOIS, NANTA, DUCUING, TAPIE, DELAS, RISIER SOULA.

SECTION MEDECINE

PROFESSEURS

Clinique médicale	M. MERIEL
Clinique médicale	M. GADRAT
Clinique chirurgicale et gynécologique	M. FABRE Pierre
Clinique chirurgicale et du cancer	M. GRIMOUD
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	M. VIRENQUE
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	M. BAZEX
Clinique des maladies de la tuberculose et pathologie interne	M. MOREL
Clinique des maladies des voies urinaires	M. LHEZ
Clinique médicale infantile et puériculture	M. SOREL
Clinique neurologique et psychiatrique	M. GERAUD
Clinique obstétricale	M. GUILHEM
Clinique odonto-stomatologique	M. CADENAT Henri
Clinique ophtalmologique	M. CALMETTES
Clinique ORL et chirurgie maxillo-faciale	M. CALVET
Clinique rhumatologique	M. RUFFIE René
Clinique traumatologique des membres	M. RIEUNAU
Accouchement et obstétricie sociale	M. PONTONNIER
Anatomie	M. LAZORTHES

Anatomie appliquée	M. POULHES
Anatomie pathologique	M. FABRE Jacques
Bactériologie, Hygiène et Médecine Sociale	M. ANDRIEU
Chimie biologique	M. VALDIGUIE
Electro-radiologie	M. MARQUES
Embryologie générale	M. BROUSSY Jean
Histologie	M. BIMES
Hydrologie thérapeutique et climatologie	M. DARNAUD
Médecine légale et médecine du travail	M. PLANQUES
Médecine sociale	M. N...
Parasitologie	M. BOUISSET
Pathologie chirurgicale	M. DAMBRIN
Pathologie générale et médecine expérimentale	M. SENDRAIL
Physico-chimie	M. AUVERGNAT
Physiologie	M. LAPORTE Yves
Physiologie appliquée et pharmacologie	M. BAISSET
Physique biologique et médicale	M. BUGNARD
Propédeutique médicale	M. LAPORTE Jacques
Thérapeutique	M. DARDENNE

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Anatomie générale et comparée	M. COULOUMA
Bactériologie	Mme ENJALBERT
Biochimie médicale	M. DOUSTE-BLAZY
Médecine générale	M. MONNIER
Oto-Rhino-Laryngologie	M. CLAUX
Pathologie médicale	M. BOULARD
Pathologie chirurgicale	M. LAGROT

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Histologie et embryologie	M. PLANEL
Ophtalmologie	M. DEODATI
Parasitologie	M. RUFFIE Jacques
Physiologie	M. MONTASTRUC
Physique médicale	M. BRU

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Anatomie	M. BASTIDE

Anatomie pathologique	M. BOUISSOU
Anesthésiologie	M. LARENG
Carcinologie	M. ESTRADE
Chirurgie générale	M. GEDEON
Electroradiologie	M. PONS
Hématologie	M. DUCOS
Histologie et embryologie	M. GUILHEM André
Pathologie expérimentale	M. GLEIZES
Physiologie	M. BESSOU
Physique médicale	M. COMMANAY
Pneumo-phtisiologie	M. MIGUERES

AGREGES

Médecine générale	M. RIBAUT
d°	M. CALAZEL
d°	M. RASCOL
d°	M. LE TALLEC
d°	M. RIBET
Chirurgie générale	M. ENJALBERT
d°	M. FICAT
d°	M. PASQUIE
d°	M. SOUQUET
d°	M. SARRAZIN
d°	M. GAUBERT
Dermatologie et syphiligraphie	M. DUPRE
Hydrologie	M. DENARD
Médecine légale	M. GREZES-RUEFF
Neurochirurgie	M. ESPAGNO Jacques
Neurologie et psychiatrie	M. GAYRAL
Obstétrique	M. ESPAGNO Guy
Ophtalmologie	M. BEC
Pneumo-phtisiologie	M. DELAUDE

AGREGES LIBRES

Anatomie	M. THOMAS
Pathologie chirurgicale	M. DIEULAFE

SECTION PHARMACIE

PROFESSEURS

Botanique et cryptogamie..... Mme DULUCQ-MATHOU
Chimie analytique, toxicologie et hygiène industrielle M. BOURBON
Chimie pharmaceutique..... M. BLANC
Matière médicale..... M. VINCENT
Pharmacie chimique et pharmacodynamie..... M. CAUJOLLE
Pharmacie galénique..... M. STANISLAS
Zoologie..... M. ROUX

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Botanique..... M. ROQUES
Pharmacie..... M. COUTURIER
Sciences Naturelles..... Mme CAUJOLLE

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Microbiologie..... M. BREUILLAUD
Sciences Physiques..... M. PITET

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Toxicologie..... M. BROUSSY Georges

PERSONNEL ADMINISTRATIF

Secrétaire Principal ..... M. ROCHE
Secrétaire..... M. BERRUT

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats.

(Délibération en date du 12 Mai 1891)

A LA MEMOIRE DE MON PERE

A MA MERE

Pour les lourds sacrifices qu'elle s'est imposée.
En témoignage de ma profonde affection et de mon infinie reconnaissance.

A MA FEMME

A MES ENFANTS

A MES BEAUX PARENTS

A TOUS LES MIENS.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR MARQUES

PROFESSEUR D'ELECTRORADIOLOGIE

DIRECTEUR DU CENTRE REGIONAL ANTI-CANCEREUX

DE TOULOUSE.

Vous nous avez acceuilli avec la plus grande bienveillance et vous nous avez fait l'honneur de présider notre thèse.
Veuillez trouver ici l'expression de notre reconnaissance et de notre respectueuse gratitude.

A NOTRE JURY DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR BARDIER
PROFESSEUR DE CLINIQUE MEDICALE
DE LA PREMIERE ENFANCE
MEDECIN DES HOPITAUX.

Nous avons été votre externe.
Vous nous avez fait l'honneur d'accepter de faire partie de notre jury de thèse.
Nous sommes heureux de pouvoir vous exprimer notre grande admiration et notre attachement respectueux.

MONSIEUR LE PROFESSEUR BRU
PROFESSEUR A LA FACULTE

Vous avez été notre maître à la faculté.
Vous avez bien voulu sièger à notre thèse.
Veuillez trouver ici le témoignage de notre gratitude et de notre respect.

MONSIEUR LE PROFESSEUR ESTRADE
MAITRE DE CONFERENCES
AGREGE DE CARCINOLOGIE.

Nous sommes très sensibles à l'honneur qu'il nous fait de juger cette thèse.
Nous tenons à lui exprimer nos respectueux remerciements.

MONSIEUR LE PROFESSEUR ESPAGNO JACQUES

PROFFSSEUR AGREGE DE NEURO-CHIRURGIE

Nous le remercions d'avoir bien voulu accepter de siéger à notre jury de Thèse.

A NOS MAITRES DE LA FACULTE ET DES HOPITAUX

A MONSIEUR LE DOCTEUR COMBES
MEDECIN ASSISTANT DES HOPITAUX
MEDECIN ASSISTANT DU C R A C

En remerciement pour l'aide précieuse que vous nous avez apportée.
En témoignage de notre amitié.

A NOS CAMARADES D'EXTERNAT ET DE FACULTE

A TOUS NOS AMIS.

INTRODUCTION

Le naevo-carcinome des muqueuses est un cancer déconcertant à plus d'un titre.

Il est d'abord troublant de rencontrer des cellules pigmentaires malignes en des localisations où l'on ne trouve habituellement pas de mélanocytes, à tel point que l'on a pu douter de l'existence même de tumeurs mélaniques à point de départ muqueux.

Alors qu'il est de règle que les cancers évoluent d'autant plus lentement que leur tissu originel est plus différencié, il est surprenant que la dégénérescence des cellules mélaniques, hautement spécialisées, soit explosive et rapidement fatale.

Enfin, leur propagation imprévisible aussi bien dans sa topographie que dans sa chronologie constitue un problème irrésolu.

L'étude de cette entité tumorale est malaisée car le nombre de cas rapportés pour chaque localisation est faible. De surcroît, bien des observations éparses dans la littérature sont succinctes ou discutables. Cette rareté est également une difficulté pour la recherche d'une meilleure thérapeutique, puisque l'on ne peut faire de comparaisons valables entre des séries suffisamment importantes de malades différemment traités. Ceci explique peut-être, pour une part, l'effroyable pronostic des mélanomes muqueux quelques soient les traitements jusqu'ici appliqués.

Notre but, dans ce travail, est de rapporter 12 cas de localisations muqueuses de naevo-carcinomes, suivis régulièrement et dont l'authenticité anatomopathologique a été vérifiée. Ces cas ont été observés au Centre anticancéreux de Toulouse, sous la direction du Professeur MARQUES entre 1956 et 1962.

Dans une première partie nous étudions :

- la pathogénie

- l'histopathologie
- l'Etiologie et
- les Thérapeutiques

La seconde partie de notre travail analyse pour chaque localisation les observations rapportées dans la littérature. Nous en avons exclu les mélanomes de la conjonctive, entité particulière et fréquente, qui a déjà fait l'objet de nombreux travaux.

Nous étudions donc successivement :

- les naevo-carcinomes des voies aero-digestives supérieures
- les naevo-carcinomes de l'oesophage
- les naevo-carcinomes du tractus uro-génital
- les naévo-carcinomes ano-rectaux

Dans la troisième partie nous rapportons nos 12 observations personnelles, à savoir :

4 cas de mélanomes ano-rectaux

3 cas de mélanomes génitaux de la femme

5 cas de mélanomes des voies aéro-digestives supérieures.

LES MELANOMES MALINS DES MUQUEUSES :

GENERALITES

I- DEFINITION

La confusion la plus profonde règne sur la terminologie des tumeurs pigmentaires, car leur désignation dépend de l'idée que les différents auteurs se font de leur pathogénie.

C'est ainsi que la tumeur bénigne est habituellement désignée par les termes de tumeur pigmentaire, de naevus intradermique ou de neuronaevus. La tumeur maligne est différemment appelée d'après :

a) la présence de mélanine dans les cellules. D'où les noms de mélanome ou de naevocarcinome.
b) le modèle cellulaire, d'où mélanocarcinome ou mélanosarcome
c) leur origine, d'où mélanoblastome, mélanoepithéliome

L'emploi du terme générique de mélanome ou naevocarcinome primitif ou secondaire doit être préféré jusqu'à ce que la pathogénie exacte de ces tumeurs ait été établie avec certitude.

II- PATHOGENIE

La composante histologique principale de la tumeur bénigne ou naevus et du mélanome malin est le mélanocyte. C'est une cellule ramifiée que l'on aperçoit dans la couche basale de l'épiderme et qui élabore le pigment mélanique. Les cellules naeviques apparaissent isolément ou en groupes au niveau de la couche basale puis migrent dans le derme.

Le développement d'un nid de cellules naeviques dans la couche basale ou à la jonction dermo épidermique est appelée "naevus de Jonction".

Ce naevus est considéré comme une forme immature.

Lorsque toutes les cellules naeviques ont migré dans le derme, elles sont désignées sous le nom de "naevus intradermique". Celui-ci est considéré comme une forme mûre. L'étape intermédiaire où des cellules sont encore localisées dans la couche basale et d'autres dans le derme est désignée sous le nom de "naevus composé".

Le naevus bleu ne provient pas de mélanocytes mais de cellules pigmentées d'origine mésodermique. Pour cette raison, cette tumeur de coloration bleue noire doit être différenciée de la tumeur pigmentaire qui est brune.

SOPHIE SPITZ a fait remarquer que durant l'enfance, le passage du naevus de jonction au naevus composé ou intradermique peut être si rapide que l'examen histopathologique peut conclure à tort à un mélanome malin. On désigne cette forme sous le nom de mélanome juvénile qui est, à de très rares exceptions près, une lésion bénigne.

L'existence de mélanomes primitifs des muqueuses se heurte au concept doctrinal classique de l'absence de tissu mélanobastique à leur niveau. C'est pourquoi un grand nombre d'auteurs se refuse à admettre une pareille éventualité. Tout mélanoblaste malin apparu hors des aires ectodermiques ne serait pour eux que le résultat d'une métastase. Pourtant des observations authentiques, des faits indiscutables nous permettent d'admettre l'authenticité de la localisation muqueuse primitive du mélanome.

D'autre part l'unanimité est loin d'être faite sur l'origine exacte des mélanoblastes et leur transformation en cellules malignes. Il nous paraît donc utile de rappeler brièvement les trois conceptions qui s'affrontent à ce sujet.

1°- Théorie de BLOCK

Cet auteur défend l'origine épidermique et malpighienne du mélanoblaste à qui il dénie toute spécifité. Cette cellule ne serait qu'une différenciation, à l'échelle locale, des cellules en "palissade" de la couche basale.

Le plus ardent défenseur de cette théorie est ALLEN qui maintient qu'un mélanome provient de l'épiderme sous la forme d'un naevus de jonction, d'une manière analogue à la formation de la kératose dans un carcinome épidermique. Il considère le mélanome comme une variété d'épithélioma et

attribue son développement à une hyperplasie migratrice des mélanocytes qui sont dispersés dans la basale de l'épiderme.

Selon cette théorie le mélanome des muqueuses se développerait :

- soit par propagation à partir de la jonction cutanéo-muqueuse
- soit aux dépens d'une inclusion ectopique d'épithélium malphigien dans la muqueuse intéressée.

C'est ainsi que WESTON ET MARREN voulant accréditer cette conception, font état de remaniements embryologiques de la région ano-rectale, et considèrent que, après la disparition de la membrane anale à la 9° semaine, certaines inclusions ectodermiques s'incorporent dans les colonnes de MORGANI et se localisent à la sous-muqueuse.

Si un tel processus semble bien correspondre à la réalité de certains faits, on doit pourtant reconnaître qu'il ne reste valable que pour la jonction ano-rectale et le bas rectum, et qu'il ne peut être raisonnablement invoqué pour le haut-rectum et à fortiori pour l'intestin grêle, les voies biliaires, l'oesophage,... autant de viscères qui ne sont pas épargnés par la localisation primitive du mélanome malin.

De même, la lecture des cas publiés montre bien que c'est au niveau de la muqueuse nasale, pourtant dépourvue de pigment, que se développent les naevocarcinomes muqueux les plus fréquents.

2°- Théorie de MASSON

C'est pourquoi de nombreux auteurs se sont ralliés à la séduisante théorie de Masson, qui fait du mélanoblaste une cellule d'origine nerveuse.

Le mélanoblaste ne serait donc plus, comme le voulait BLOCH, une cellule d'origine ectodermique n'ayant aucune spécificité et ne traduisant qu'une flexion locale de la banale cellule en palissade de la couche de MALPHIGI.

Si l'on en croit MASSON, le mélanoblaste affirme sa "personnalité" dès son origine au niveau des crêtes neurales au même titre que les cellules nerveuses avec lesquelles les liens de parenté sont très étroits. Il existerait donc un potentiel placodique diffus pouvant se différencier dans trois directions : ectodermique, entodermique et mésodermique, étant bien entendu que le mélanoblaste garde, quelle que soit son aire de distribution, ses caractères.

propres, sa spécificité. Il ne serait pas étonnant, dans ces conditions, qu'un naevo-carcinome puisse se développer au sein de n'importe quel tissu. On voit tout de suite les conclusions que l'on peut en tirer en ce qui concerne le mélanome des muqueuses.

Mais avant d'en arriver à ce point, il est bon de rappeler les arguments d'ordre morphologique, histologique et philogénique qui étayent cette conception.

MASSON et SOLDAU ont prouvé qu'il fallait distinguer, dans la couche basale de l'épiderme, deux types de cellules n'ayant aucun lien de parenté/:

a) la cellule palissadique à protoplasme acidophile, à noyau ovalaire, réunie aux cellules voisines par des ponts intercellulaires, chargée ou plutôt tatouée de mélanine. Ce pigment provient de mélanoblastes voisins qui déversent dans les cellules palissadiques le produit de leur sécrétion, la mélanine, par un processus que Masson a appelé "Cytocrinie".

b) le mélanoblaste ou "cellule claire" a un protoplasme basophile est coloré moins intensément, ne possède pas de ponts intercellulaires.

Des colorations spéciales mettent parfaitement en évidence les prolongements cellulaires rameux qui s'insinuent entre les cellules voisines.

Mais surtout ce qui caractérise cette cellule c'est la dopa réaction de Bloch, qui est positive pour les cellules pigmentoformatrices en activité.

Ce sont les recherches embryologiques de DU SHANE ET MASSON qui ont prouvé l'origine du mélanoblaste au niveau des crêtes neurales chez les amphibiens.

WILLIER l'a démontré chez les oiseaux et RAWLES l'a vérifié chez les mammifères (souris)

WEIDENREICH, étudiant la distribution des cellules pigmentées chez les vertébrés inférieurs, estime qu'elles sont rangées en plusieurs couches :

cutanée, subdivisée en couche dermique et épidermique, périneurale
périvasculaire

périviscérale

Ce faisceau de preuves semble suffisamment convaincant et emporterait l'adhésion unanime si de pareils faits étaient vérifiés chez l'homme. Masson reconnaît que, en l'état actuel des moyens d'investigations, des preuves formelles ne peuvent être fournies en raison des difficultés d'étude du matériel embryologique humain.

Etudiant les naevi pigmentés de l'homme, MASSON affirme avoir mis parfaitement en évidence les termes de passage entre les cellules nerveuses du plexus de Meissner et les mélanoblastes, à l'aide de coloration spéciale (trichrome).

En conclusion, il semble que l'on puisse penser avec cet auteur que "puisque l'aire de distribution des éléments issus de crêtes neurales est aussi vaste que celle du système nerveux périphérique, on peut admettre que les mélanoblastes neuro-ectodermiques peuvent, occasionnellement être trouvés n'importe où et donner naissance à des mélanomes primitifs".

3°- Théorie mésodermique

Alors que la plupart des anatomo pathologistes se rallient à la thèse de Masson, de nombreux histologistes admettent l'origine mésodermique du mélanoblaste.

C'est KOLLIKER qui, le premier a observé, dans le derme cutané du nègre, des mélanoblastes dendritiques typiques dont les prolongements se ramifient parmi les cellules malphigiennes basales.

DEL RIO HORTEGA a consacré, à la pigmentation mélanique des mammifères un important mémoire. Le mélanoblaste serait une cellule mésenchymateuse ayant émigré pendant la vie foetale du derme vers l'épiderme.

C'est surtout VILTER qui a fait l'étude la plus récente et la plus complète de la mélanisation cutanée chez les batraciens, les vertébrés inférieurs et supérieurs.

Les constatations sont de deux ordres :

Chez les batraciens et les vertébrés inférieurs, les mélanoblastes situés dans le derme ascensionnent et se localisent dans la basale épidermique. Leur pénétration dans l'épiderme coïncide avec l'apparition de la pigmentation.

Chez les vertébrés supérieurs, il existe deux systèmes épidermique et dermique fonctionnant en vicariance. L'apogée de la mélanisation existe quand le type épidermique est réalisé chez l'homme, comme c'est le cas dans la tâche mongolique.

VILTER conclut que "bien que la preuve ultime directe nous manque encore, nous croyons que l'ensemble des renseignements donnés par la morphologie et la physiologie comparée nous autorise à conclure en faveur de l'origine mésodermique du mélanoblaste dendritique chez l'homme".

Telles sont les différentes conceptions qui prétendent expliquer l'origine du mélanoblaste.

En ce qui concerne le mélanome des muqueuses, plusieurs hypothèses s'offrent à nous.

Il semble que pour rendre compte de la localisation juxta cutanée (vulve, anus, lèvre) on puisse se rallier à la conception classique qui en fait soit une dégérérescence d'un ilôt malphigien ectopique, soit une fusée sous muqueuse d'une lésion cutanée.

Quant aux autres localisations, on a le choix pour les expliquer, entre la théorie de Masson qui considère que ces tumeurs se sont développées à partir des cellules nerveuses, et celle de Vilter qui assigne au mélanoblaste son origine dans le tissu mésodermique omniprésent dans l'économie.

Nous avouons qu'il est difficile de prendre parti pour l'une ou l'autre conception qui sont étayées par des arguments d'égale valeur, mais dont aucune ne tranche le débat de façon définitive, de l'aveu même de leurs auteurs.

Il n'en reste pas moins vrai qu'il est logique d'admettre l'authenticité d'une localisation viscérale primitive d'un mélanome malin.

III - MELANOGENESE

1°- mise en évidence - La mélanogénèse s'apprécie dans les mélanomes comme ailleurs, par deux réactifs :

a/ la dopa, qui montre si la tumeur contient des cellules capables de mélanopoïèse active.

La technique consiste à placer une coupe de tissu frais dans la solution 3-4 dihydroxyphénylalanine. Les cellules sont considérées comme "dopa positives" lorsque le cytoplasme en entier du mélanocyte actif devient noir. Les cellules normales des différentes couches de l'épiderme et les chromatophores sont "dopa négatifs".

b/ l'argent ammoniacal qui, révélant dans certaines cellules un pigment très fin, rend vraisemblable une mélanopoïèse actuelle ou récente.

Ce test est réalisé en plaçant une coupe de tissu dans 2% de nitrate d'argent pendant deux heures. Puis on la traite avec une solution saturée à froid de thiosulfate de sodium pendant deux minutes, afin d'enlever l'excès d'argent.

Cette méthode n'est pas aussi spécifique que la précédente car l'argent noircit la mélanine préformée qui est un constituant du mélanocyte certes, mais aussi des cellules épithéliales ou des histiocytes qui ont phagocyté du pigment.

D'une manière générale on peut dire que tout mélanome mélanogène contient des éléments dopa positifs.

2°- Etude de la mélanogénèse -

La mélanine est produite par des cellules mures appelées mélanocytes ou par des cellules immaturés appelées mélanoblastes.

La formation de la mélanine est sous la dépendance de l'hypophyse, de l'épiderme et éventuellement de la tumeur mélanique.

Le lobe antérieur ou intermédiaire de l'hypophyse secrète une hormone appelée MSH (mélanocyte stimulating hormone) qui active les mélanocytes et les mélanoblastes dans leur production de mélanine.

D'autre part, la peau contient des groupements sulfhydriles qui inhibent la production de la mélanine. Les rayons ultra-violets, la chaleur, l'arsenic, l'argent, le fer et l'inflammation peuvent inactiver les groupements sulfhydriles de la peau et par suite stimuler la formation de la mélanine. Les cellules des tumeurs mélaniques, au contraire, peuvent produire directement de la mélanine, par oxydation de la 5, 6 dihydroxy-indole.

Brièvement, le cycle de la mélanine est le suivant :

La tyrosine est catalysée par un enzyme, la tyrosinase pour donner la 3-4 dihydroxyphénylalanine ou DOPA. La DOPA à son tour est activée par la tyrosinase pour former la dopaquinone.
La dopaquinone se polymérise en une mélanoprotéine complexe qui peut donner un pigment noir par oxydation ou un pigment marron clair par réduction. L'oxydation ou la réduction de la mélanine rend compte de ces variations de couleur.

Le cuivre est un composant essentiel de la tyrosinase et les composés qui entrent en compétition avec lui sont capables d'inactiver la tyrosinase et d'empêcher la formation de la mélanine. C'est ainsi que les groupements sulfhydriles de la peau se lient au cuivre pour inactiver la tyrosinase. Les ultra violets oxydent les groupements sulfhydriles et le cuivre libéré se combine à la tyrosinase afin de transformer la tyrosine en mélanine.

La M S H a pu être récemment synthétisée. Elle n'a pas d'actions identiques à l'ACTH et pourtant l'ACTH semble avoir une activité MSH.

L'action de la MSH se situe au niveau du mélanocyte et du mélanoblaste ; mais le mode d'action précis n'est pas connu.

La production de MSH est sous la dépendance de l'hypophyse, des surrénales, des glandes génitales et de la tyroïde. Le stress, la grossesse, la maladie d'Addison, la maladie de Cushing et le naevocarcinome stimulent la sécrétion hypophysaire de MSH. Inversement, l'administration de cortisone diminue la production de MSH.

Les oestrogènes, les androgènes ou la tyroxine augmentent la pigmentation de la peau et des naevi existants et entraînent l'apparition de nouveaux naevi. On ne sait pas si ces hormones agissent localement au niveau de la peau ou si elles augmentent la sécrétion de MSH.

De plus, la carence en vitamine A ou en vitamine C, augmente la pigmentation de la peau. Il peut s'agir soit d'une hypersécrétion de MSH, soit d'une transformation des groupements sulfhydriles de la peau par oxydation.

3°- Intérêt clinique

Il a été prouvé que le sérum de sujets porteurs de mélanomes présente une activité inhibitrice sur la tyrosinase beaucoup plus intense que celle

d'un sérum normal. Ce phénomène n'a pas été retrouvé chez d'autres cancéreux, ce qui témoigne de son caractère spécifique. De plus, fait intéressant, il a été constaté que le pouvoir inhibiteur de sérums de malades atteints de mélanomes augmente au cours de l'évolution de la maladie.

La recherche du pouvoir antityrosinasique du sérum a cependant des applications cliniques encore restreintes. Généralement trop tardive pour permettre un diagnostic précoce, elle peut cependant être utile en cas de suspicion de récidive.

Par contre, par sa spécificité et peut être son caractère immunologique, elle est susceptible d'aider à une meilleure connaissance pathogénique des mélanomes qui restent parmi les cancers les plus mystérieux et les plus graves.

IV- ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Ce qui frappe lorsque l'on étudie l'histologie des naevo-carcinomes, c'est l'extraordinaire polymorphisme caractérisant ces tumeurs. Ce polymorphisme est remarquable par le fait que pour une même tumeur la morphologie subit d'un point à l'autre d'étonnantes fluctuations.

On peut ainsi observer dans un même champ microscopique et sans transition, trois aspects totalement différents : lobules compacts comme dans un épithéloma alvéolaire, fascicules de cellules fusiformes sarcomatoïdes, cellules indépendantes ou en imposant pour un sarcome à cellules rondes.

La constatation de ce polymorphisme n'est pas une chose nouvelle. Elle avait déjà frappé les premiers auteurs qui se sont penchés sur les tumeurs mélaniques. Ils ne l'avaient pas mise en évidence avec la précision et la rigueur des pathologistes modernes mais tous l'ont signalé quelle que fut la théorie qu'ils défendissent, justement en raison de la prédominance de tel ou tel aspect.

Contrairement à ce qu'on pourrait penser, cette étonnante variabilité d'aspect, maintenant bien classique, au lieu de rendre la lecture de la coupe difficile serait plutôt un élément du diagnostic positif. Cet élément n'est pas le seul. Quand la tumeur est très riche en pigment mélanique, le diagnostic ne fait aucun doute. Mais justement dans le cas des naevo carcinomes des muqueuses, les tumeurs achromiques semblent relativement fréquentes. A vrai dire, il est exceptionnel qu'elles soient totalement achromiques, et le pigment des cellules néoplasiques peut être finement granuleux. On doit alors recourir à

l'imprégnation argentique. Par ailleurs, avant d'affirmer l'achromie, il faut examiner dans la coupe la partie qui correspond à la superficie de la tumeur c'est-à-dire là où le processus néoplasique est le plus jeune. En effet les cellules tumorales perdent souvent leur fonction mélanogène au cours de leur migration en profondeur.

Nous étudierons successivement :

- les modalités architecturales
- la cytologie
- le stroma

A/ MODALITES ARCHITECTURALES

Le parenchyme néoplasique se présente sous différents aspects fondamentaux dont on en retient habituellement trois principaux :
épithélial, conjonctif, atypique.

Nous étudierons d'abord l'aspect pseudo sarcomateux car il est le plus fréquent et c'est lui que décrivent la majorité des auteurs.

1°- aspect sarcomateux - Les éléments cellulaires subissent une flexion qui leur donne un aspect fusiforme et transforme la tumeur en un amas d'épais fascicules diversement entrecroisés.

La constatation du pigment aide le diagnostic. Cependant en son absence, c'est à un sarcome fibroblastique qu'on pense, surtout si par hasard, les cellules sont séparées les unes des autres par une fine tramule à réaction de collagène.

Plus souvent la fasciculation du parenchyme néoplasique s'accompagne de particularités structurales considérées généralement comme pathognomoniques des tumeurs du système nerveux périphérique :
disposition palissadique des noyaux dans un même fascicule tumoral, dispersion des cellules dans une substance fondamentale myxoïde et mêmes groupements cellulaires tout à fait comparables aux rosettes sympathogoniales.

2°- aspect épithéliomateux - L'examen de la coupe montre des aspects de cordons ou d'alvéoles compacts, à contours nets, constitués de cellules polyédriques, à cytoplasme abondant, disposées en larges nappes avec une nécrose centrale des lobules tumoraux, présentant ainsi les caractères de certains

épithéliomas alvéolaires. Une infiltration oédémateuse associée, ou bien la nécrose centrale peuvent réaliser des aspects pseudo-papillaires.

Au niveau du nez, le mélanome peut se présenter sous un aspect encore plus franchement épithélial. Il est alors constitué par des travées épithéliomateuses très riches en monstruosités cellulaires réalisant ainsi des aspects en bulbe d'oignon. Mais cette finalité épithéliale ne dépasse pas ce stade et ne tend jamais vers les termes ultimes de l'évolution épidermique, c'est-à-dire vers la formation des strates des globes cornés.

3°- Aspect atypique - Souvent le tissu tumoral est divisé par de grèles cloisons fibro-vasculaires en volumineuses alvéoles occupées par des cellules rondes à cytoplasme abondant et basophile.

Elles paraissent indépendantes les unes des autres et évoquent l'idée d'un sarcome à cellules rondes ou même d'un myélome plasmocytaire.

C'est une infiltration oedémateuse qui donne des cellules rondes l'impression qu'elles sont indépendantes les unes des autres, mais aussi une rétraction artificielle due au fixateur. En effet, on peut arriver à apercevoir entre les cellules quelques anastomoses protoplasmiques délicates réalisant l'aspect réticulaire d'un syndition et on pense alors à un réticulosarcome.

Souvent on constate à la lecture de la coupe l'existence de zones importantes qui ont été le siège d'une nécrose soudaine en rapport certainement avec des accidents vasculaires locaux, laissant à la place une substance d'aspect caséeux.

- En somme des aspects souvent bien dissemblables, avec de nombreuses variantes, associées à l'extrême et dont l'unité est faite, en dehors même de ce polymorphisme par la mise en évidence du pigment mélanique généralement plus abondant dans les aspects épithéliomateux que dans les aspects sarcomateux.

B/ CYTOLOGIE

1°- La variabilité d'agencement que nous venons de voir s'accompagne également d'une variabilité de forme et de taille. S'il arrive qu'elle soit d'une parfaite régularité, le plus souvent, la taille varie dans des proportions très importantes.

2°- Le noyau. Il est sphérique ou ovoïde, généralement clair, mais circonscrit par une membrane nette. Au repos, il est toujours pourvu d'un nucléole centrale volumineux et unique. La chromatine se dispose en mottes petites et peu nombreuses autour du nucléole, l'ensemble réalisant une structure radiée sur laquelle insiste MASSON.

Cette structure du noyau se retrouve aussi bien dans les éléments fusiformes. Chez ces derniers ce caractère est intéressant, car les noyaux des cellules conjonctives ont en général une chromatine plus abondante et plus dispersée. Enfin, BIMES insiste sur un autre critère : l'excentration du noyau que l'on constate souvent quand les cellules tumorales tendent à s'isoler les unes des autres.

3°- La fréquence des mitoses et des atypies nucléaires. La fréquence des mitoses est un caractère d'une extrême variabilité. De même les atypies nucléaires. Mais, en outre, elles sont tellement différentes qu'elles échappent à toute description.

Citons :

- les altérations nucléaires : hypertrophie et vacuolisation du nucléole entre autres;

- le gigantisme cellulaire : éléments à noyau monstrueux et bourgeonnant, mais aussi plasmodes multinucléés probablement en relation avec une désintégration parenchymateuse.

4°- Le pigment mélanique est généralement finement pulvérisé, ce qui contraste avec sa disposition en mottes grossières et volumineuses dans les chromatophores conjonctifs du stroma.

5°- Propriétés histocliniques - Les cellules tumorales, qu'elles soient polyedriques ou fusiformes, renferment du glycogène lorsqu'il y a élaboration de pigment. Il existe à l'état de fines gouttelettes, nombreuses, détectées par la gomme iodée. La différenciation avec la mélanine; qui tire aussi sur le brun , se fait grâce à la méthode d'HOTCHKISS - MAC - MANUS. L'abondance des enclaves glycogéniques peut donner aux préparations l'aspect d'un épithélioma à cellules claires.

Dans les formes achromiques où les cellules dépourvues de pigment tendent à s'isoler les unes des autres, le glycogène n'est plus déce-

lable. BIMES estime que l'absence de glycogène dans les naevo-carcinomes achromiques présente un intérêt pratique pour différencier ces tumeurs de certains épithéliomas cutanés, habituellement riches en enclaves glycogéniques.

C/ LE STROMA

Les naevo-carcinomes étant surtout infiltrants, leur stroma est peu abondant. On y trouve des chromatophores chargés d'un pigment mélanique plus grossier que celui des cellules tumorales.

1°- Mais son caractère important est sa richesse en capillaires sanguins et lymphatiques. Ces vaisseaux sont constamment dilatés, surtout dans la partie superficielle de la tumeur, là où les mélanoblastes néoplasiques de l'épiderme, envahissent le derme. Ces phénomènes de vaso-dilatation interviennent probablement dans la généralisation des tumeurs et, d'autre part, expliquent l'infiltration oedémateuse du parenchyme tumoral.

L'affinité de ces cancers pour les vaisseaux est prouvée par deux témoignages : d'une part l'existence d'embolies néoplasiques, d'autre part de fréquentes suffusions sanguines intersticielles qui expliquent la teinte noirâtre de certains polypes malins de la fosse nasale, par ailleurs pauvres en mélanine.

2°- Le stroma des naevo-carcinomes renferme une charpente fibrillaire qui, dans des stades précoces, paraît uniquement constituée par de la réticuline. Celle-ci est mise en évidence par l'imprégnation argentique habituelle.

3°- L'infiltration leucocytaire n'est appréciable qu'au voisinage des ulcérations et, en profondeur, au niveau des nécroses parcellaires.

V- FACTEURS ETIOLOGIQUES

1° - l'âge - Il est fonction de la localisation du mélanome malin. Mais, en règle générale, on peut dire que le mélanome survient à un âge qui n'est pas différent de celui des autres néoplasies de même localisation.

2°- la fréquence - Le naevo-carcinome des muqueuses est une lésion extrêmement rare. Le nombre de cas publiés dans lalittérature est très faible, comme nous le verrons en étudiant chaque localisation.

- Fréquence du N C des muqueuses par rapport aux N C de la peau :

BIMES : 16 cas sur 160
ESTRADE : 12 cas sur 120

3°- la race - Il a été établi à plusieurs reprises, dans l'étude des naevo-carcinomes cutanés, que les races noires étaient relativement épargnées.

ALLEN et ANDERSON estiment que la race noire est quatre fois moins atteinte que la race blanche.

CHARPHEKAR et PURANDARE affirment que la fréquence relative des mélanomes par rapport à l'ensemble des tumeurs malignes, serait basse chez les Hindous.

On objectera que ces conclusions sont basées sur le nombre de cas publiés dans la littérature et il est bien évident qu'en raison des variations marquées dans le développement social et économique des différents pays, nombreux sont les cas atteignant les races de couleur, qui n'ont pas été rapportés.

4°- les facteurs aggravants et favorisants

a) la grossesse - Tous les auteurs qui ont suivi un grand nombre de cas de naevo-carcinomes ont observé des coups de fouets évolutifs provoqués par la grossesse. Par contre, GEORGE. P. a étudié 115 cas de naevo-carcinomes survenus chez des femmes enceintes et il les a comparés à 330 cas de contrôle. Pour lui, le pronostic ne serait pas aggravé par la grossesse.

b) la biopsie - La majorité des auteurs signale le danger d'essaimage métastatique consécutif à une biopsie. Pour eux, la conduite à tenir est la suivante : ne jamais faire de biopsie ou de frottis sur une tumeur non enlevée, en raison du risque de dissémination. C'est pourquoi lorsqu'il y a présomption de mélanome, il faut pratiquer l'exérèse très large de la tumeur, seul l'examen histologique qui s'ensuit faisant la preuve de sa nature mélanique.

VI- PRINCIPES GENERAUX DE TRAITEMENT

I - INTRODUCTION -

Peu de problèmes sont aussi controversés que celui du traitement des mélanomes malins. Il n'y a pas si longtemps que l'on admettait de façon presque générale la règle du "noli me tangere", impliquant une complète abstention thérapeutique et la condamnation de toute intervention comme d'une faute profes-

sionnelle.
Actuellement cette attitude est pratiquement abandonnée et l'on est même devenu très entreprenant, mais les avis sont loin d'être unanimes sur la valeur relative des différentes méthodes utilisables, qui font l'objet de jugements, non seulement différents, mais franchement opposés. Les points de vue varient suivant la nationalité des auteurs et ce qui est considéré comme vérité définitivement acquise en deça d'une frontière devient souvent erreur majeure au delà.

De façon assez générale, les auteurs américains estiment la radiothérapie inopérante. Ils considèrent que les mélanomes sont les cancers les plus radio résistants et que, sauf cas exceptionnels, le traitement radiothérapique seul ne saurait être retenu.

A l'opposé, les auteurs allemands attachent une très grande importance à l'irradiation des mélanomes, certains vont même très loin, puisque HELLRIEGEL écrivait en 1952 : "Les mélanomes malins appartiennent à la compétence exclusive du radiothérapeute".

Mais entre ces positions extrêmes viennent se placer des jugements plus nuancés, avec malgré tout, une préférence pour une méthode, suivant que les auteurs sont radiothérapeutes ou chirurgiens.

Nous allons tout d'abord passer en revue les différentes méthodes à notre disposition, puis dans un 2ème temps, nous essayerons, sans préjugés d'école, de préciser comment ces différentes méthodes peuvent être utilisées.

II - LES MOYENS DE TRAITEMENT

1°- L'électrocoagulation - Elle a été souvent recommandée dans l'idée que la coagulation immédiate des tissus, et spécialement des vaisseaux, empêchait la dissémination que favorisaient les interventions sanglantes au bistouri ordinaire, qui ouvre les vaisseaux. Cette conception est toutefois contestée, en particulier par AMADON, qui estime que le dégagement de vapeur de tissus dû à la chaleur de l'instrument constitue un danger considérable de dissémination métastasique.

L'électrocoagulation de la lésion peut être réalisée suivant trois schémas :

a/ coagulation à la boule : l'électrode active est mise en contact de la surface et la zone de coagulation s'étend en dessous d'elle sur une profondeur variable.

b/ coagulation en berceau : une aiguille est plantée en bordure de la lésion; elle est dirigée sous la lésion, une zone de coagulation est alors établie autour de l'aiguille. L'opération est répétée en déplaçant l'aiguille de place en place.

c/ Exérèse en coupe passant en dehors et en dessous de la lésion, coagulation de la tranche de section.

2°- La radiothérapie - Les radiations ionisantes doivent être indiscutablement appliquées à des doses plus élevées pour les mélanomes que pour les épithéliomas, car leur radiosensibilité est moins grande. De plus, elle est inégale, non seulement d'un mélanome à l'autre, mais d'une zone à l'autre d'une même tumeur. C'est l'Allemand CHAOUL qui a montré qu'un naevo-carcinome ne résistait pas à une dose de 20.000 r de radiothérapie de contact. Plus récemment, FLORENTIN et JACOB à NANCY, MARQUES à TOULOUSE, ont étudié la dose optimum de radiations. Cette dose peut se fixer à une valeur double de celle nécessaire au traitement d'un carcinome épidermoïde de même volume et de même situation. Selon MIESCHER, chaque dose sera de 300-700 r suivant la dimension des lésions; et selon SCHIRREN de 200-500 r avec parfois des doses initiales de 1000 r. La dose totale, variable selon les auteurs, montre une tendance à la diminution par rapport aux premiers schémas; CHAOUL indiquait comme minimum 10.000 r, et appliquait parfois le double ou le triple; SCHIRREN recommande des doses de 8.000, 12.000 ou 14.000 r, tandis que MIESCHER et SCHREUS ne dépassent guère 8.000 r.

3°- La chirurgie - Elle peut s'adresser à la lésion primitive et aux adénopathies.

a) Traitement de la lésion locale.

- Règles générales. Si la règle habituelle de la chirurgie du cancer, est d'opérer en tissu sain, elle prend dans le cas des tumeurs mélaniques, la valeur d'un impératif catégorique. Un centimètre est considéré comme la marge de sécurité. Dans une observation qui ne rentre pas dans le cadre de cette étude, puisqu'elle relate l'exérèse d'un N C cutané Faaborg-Andersen fait part d'une récidive survenue sur la cicatrice, alors que le tracé de l'incision passait à 3 centimètres au moins de la périphérie de la tumeur. TAILLEFER et PILLERON vont même plus loin et conseillent non plus seulement 3 cms, mais 3 travers de doigt. Cette notion générale, si elle est excellente au point de vue chirurgie cutanée, est très difficilement applicable dans les territoires des naevo-carcinomes des muqueuses, surtout au niveau des fosses nasales et de la cavité buccale.

Ce principe de l'exérèse large a l'avantage d'éviter la destruction totale de la tumeur au cours de son ablation; il permet un examen histologique sans être obligé de recourir à la biopsie préalable, responsable de nombreux essaimages.

- Choix du bistouri - Si l'on se réfère au rapport de Taillefer et Pilleron on peut admettre que la chirurgie au bistouri classique, sous réserve d'avoir une marge de 3 à 4 travers de doigt, donne une sécurité comparable à la chirurgie électrique et permet des réparations plus faciles et plus rapides.

Pour la destruction électrique et aussi quand la marge n'est pas suffisante, on peut utiliser l'électrocoagulation coupante avec un appareillage à grande puissance.

A leur avis, le seul mérite de cette chirurgie électrique est d'élargir l'exérèse au-delà des limites supposées par l'opérateur.

BENJAMIN et ABESHOUSE recommandent le bistouri classique car il permet une dissection fine, alors qu'au contraire, l'électrocoagulation qui nécrose les tissus, obscurcit le champ opératoire.

Il semble que les Anglo-Saxons partagent cette façon de voir. Par contre, les auteurs français sont partisans de l'électro-coagulation.

- Anesthésie - L'anesthésie générale est préconisée, car l'anesthésie locale, du fait de l'infiltration, modifie la conductibilité électrique des tissus et favorise la dissémination.

b) Traitement des aires ganglionnaires

- Indications de l'évidement chirurgical. Doit être systématique, sauf s'il existe une contre-indication majeure, qu'il y ait ou non une adénopathie palpable.

- Date de l'évidement chirurgical. Les opérations type "monobloc" comportant l'ablation de la tumeur primitive, de ses ganglions satellites avec les lymphatiques qui l'y réunissent, ne sont pas toujours réalisables pour les mélanomes des muqueuses, mais elles doivent être tentées chaque fois que la localisation de la tumeur le permet.

Lorsque les trajets lymphatiques sont trop diffus pour pouvoir décider de la région ganglionnaire suspecte, GOUGEROT, TAILLEFER, PILLERON,

PACK conseillent l'évidement retardé qui laisse aux cellules néoplasiques mobilisées par l'intervention, le temps d'arriver dans l'aire lymphatique et de s'y manifester.

4°- Les thérapeutiques hormonales - Elles ont toutes abouti à des échecs que l'on ait eu recours à des traitements par l'ACTH, la cortisone ou la testotérone, que l'on ait pratiqué une hypophysectomie, une implantation de radio-isotopes dans la selle turcique, une castration chirurgicale ou radiologique ou encore une surrénalectomie bilatérale.

5°- La Chimiothérapie - Les substances chimiques actuellement utilisées chez l'homme pour une action directe sur la cellule cancéreuse peuvent se classer sous deux rubriques :

- Les substances radiomimétiques

- Les substances antimétabolites

A) Les substances radiomimétiques

Elles sont ainsi désignées parce qu'elles bloquent la division cellulaire d'une façon analogue à celle obtenue par les radiations ionisantes. Parmi ces substances, ce sont les moutardes à l'azote et leurs dérivés qui sont les plus actives, et c'est dans cette catégorie que rentrent les substances actuellement les plus employées.

Nous citerons les principales :

a. - Le Methyl - bis - Chloréthylamine ou Caryolisine et ses dérivés.

L'activité de ce produit est certaine, mais il détermine des leucopénies graves qui nécessitent souvent l'arrêt du traitement. La dose injectée est de 1/10 de milligramme par kg de poids du sujet.

b. - La Cyclophosphamide ou Endoxan

Cette substance agit théoriquement de façon sélective au niveau des cellules néoplasiques; mais en pratique les tissus sangui-formateurs sont également atteints. Cependant par rapport aux autres moutardes, la cyclophosphamide présente une maniabilité accrue sans perte d'efficacité. Aussi,

dans la pratique, a-t-elle tendance à remplacer avantageusement les autres moutardes. Elle s'utilise à la dose quotidienne de 100 à 200 milligrammes par voie IM ou IV ou en perfusion.

c. - Le Triethylène - thiophosphoramide ou thiotepa.

C'est un produit d'activité importante mais dangereux car il entraîne des leucopénies tardives. La dose quotidienne est de 10 milligrammes. Il est difficile et dangereux de dépasser 100 milligrammes sans arrêt.

d. - Le Bi-Chloréthyl Aminophénylanine ou Sarcolysine.

C'est un produit actif, mais dont l'action déprimante sur les organes hématopoïetiques est prononcée.

B - Les substances antimétabolites

Ce sont des inhibiteurs de la synthèse des protéines indispensables à la cellule cancéreuse. Les plus connus sont les antifoliques, les antipurines, les anti-pyrimidines et les antagonistes de certains acides aminés.

Les plus couramment utilisés en thérapeutique sont :

a) L'Améthoptérine ou Méthotrexate. C'est un antagoniste de l'acide folique qui se prescrit à la dose de 5 à 10 milligrammes par jour.

b) Le 5 - Fluorouracil - C'est un antimétabolite de la thymine.

La dose est de 15 milligrammes par kg de poids et par jour en perfusion quotidienne jusqu'à 15 grammes.

III) LES INDICATIONS THERAPEUTIQUES

Le traitement doit s'engager de façon différente selon que l'on s'adresse à une lésion en apparence limitée ou à une lésion plus importante avec atteinte ganglionnaire.

A/ Traitement des petites lésions

a) La destruction in situ - Elle pourra se faire :

- par électrocoagulation - Les trois méthodes que nous avons décrites précédemment ont une valeur inégale. Celle correspondant au premier schéma est aveugle. Celle correspondant au deuxième est incertaine. Seule, la troisième est valable dans le cas de Naevocarcinome; mais il faut passer nettement en dehors et en dessous de la tumeur en prenant une marge de sécurité suffisante. Cette manière de procéder a l'avantage de permettre un examen histologique sans prendre les risques d'une biopsie.

- par radiothérapie de contact. De nombreux auteurs estiment que les mélanomes sont radiorésistants et que de ce fait la radiothérapie est inéfficace.

Pourtant, nous l'avons vu, ces tumeurs ne résistent pas à des doses importantes de radiations. Mais, avec cette méthode, le risque de radionécrose est grand, de telle sorte que chaque fois que l'électrocoagulation est possible, elle doit être préférée. Dans le cas contraire, on peut utiliser les radiations ionisantes, car à tout considérer, il vaut mieux une radionécrose qu'un cancer en évolution.

b) Ablation de la tumeur par :

- exérèse locale, pour laquelle certains utilisent le bistouri électrique, doit toujours passer largement en dehors de la tumeur, non seulement en surface, mais aussi en profondeur. L'excision "économique" est universellement rejetée comme dangereuse.
C'est cette méthode que préfèrent de nombreux auteurs, et en particulier aux U. S. A.

- association radiothérapie chirurgie. Apparemment les techniques chirurgicales pures ou radiologique pure obtiennent des taux de survie superposables dans les différentes statistiques publiées. Aussi ne saurait on actuellement parler d'une supériorité de la chirurgie ou des rayons X sans le traitement des mélanomes.

Les deux méthodes étant d'une éfficacité analogue, mais non satisfaisante, il vient naturellement à l'idée de les associer. C'est là la solution qui actuellement paraît donner le maximum de chances de survie.

Plusieurs modalités d'association de la radiothérapie et de la chirurgie peuvent se concevoir.

- ou bien : radiothérapie première, chirurgie ensuite
- ou bien : chirurgie première, radiothérapie seconde
- ou encore : radiothérapie d'abord, chirurgie ensuite, et

radiothérapie enfin.

B/ Traitement des lésions plus importantes

a) par la chirurgie. C'est à elle que l'on doit avoir recours le plus souvent, car la tumeur est trop étendue pour pouvoir bénéficier d'une thérapeutique exclusive par

Deux possibilités s'offrent à elle

- L'exérèse locale avec dissection ganglionnaire en discontinuité (ou avec large évidement électro-chirurgical de toute l'aire ganglionnaire) est pratiquée systématiquement par certains, alors que d'autres n'y recourent que lorsque des adénopathies satellites sont cliniquement décelables.

- L'exérèse en continuité de la lésion primaire, du premier relais ganglionnaire et des tissus mous qui les séparent s'inspire des opérations radicales, en monobloc, qui permettent d'enlever en même temps que la lésion primaire le premier relais ganglionnaire et les tissus contenant les vaisseaux lymphatiques qui mènent de l'une à l'autre. Cette méthode, conçue en raison de la possibilité de la présence de cellules mélanomateuses dans les vaisseaux lymphatiques (cellules en migration vers les ganglions) n'est pratiquement utilisable que lorsque la lésion primaire n'est pas trop éloignée de son premier relais ganglionnaire.

b) Par la radiothérapie : on s'adresse à elle, surtout depuis l'utilisation des hautes énergies, lorsque l'étendue des lésions rend la chirurgie impossible. Elle est employée selon des modalités qui varient avec la localisation de la tumeur :

-soit radiothérapie de contact et cobalthérapie sur la lésion primitive

-soit Hautes énergies sur les adénopathies.

c) Par la radio-chirurgie. Les modalités d'association de la radiothérapie et de la chirurgie sont les mêmes, que l'on s'adresse à des lésions étendues ou à des lésions plus circonscrites.

d) Par la chimiothérapie. Ce n'est pas un traitement en soi; car elle ne saurait guérir à elle seule une tumeur mélanique. Par contre, elle offre des possibilités intéressantes, comme thérapeutique adjuvante, dans le traitement des mélanomes qui sont apparemment accessibles à la chirurgie ou à la radiothérapie.

Le traitement du mélanome malin par les antimitotiques peut donc s'envisager :

- d'une part dans la préparation du malade à une thérapeutique locale, chirurgicale ou radiothérapique.

- d'autre part comme thérapeutique palliative dans les formes généralisées.

1.- Association Chimiothérapie-Chirurgie.

Le but de la chimiothérapie est de détruire une grande partie des cellules néoplasiques, afin de diminuer les possibilités d'essaimages lors de l'intervention.

L'agent chimique, peut être administré de deux façons :

— par voie générale. Mais nous connaissons la toxicité de ces drogues, aux doses cancérolytiques, pour les tissus sains et surtout pour la moëlle osseuse.

— par voie loco-régionale. C'est la méthode des perfusions extra-corporéale imaginée par CREECH et ses collaborateurs. Elle consiste à établir, dans le territoire vasculaire dont est tributrice la tumeur, une circulation extra-corporéale. Puis on perfuse le territoire exclu avec des doses importantes d'un radiomimétique? Après un lavage de la circulation exclue, la circulation générale est rétablie.

Cette méthode permet une forte concentration du produit utilisé au niveau de la tumeur, tout en ne faisant pas courir de trop grands dangers à la moëlle osseuse.

2.- Association Chimiothérapie-radiothérapie.

Il y a une dizaine d'années que parurent les travaux de GIL Y GIL de Madrid, qui avait utilisé dans le traitement des lymphogranulomatoses, l'association systématique moutarde et radiothérapie avec des résultats favorables. Dès ses premières publications, il lui sembla que l'effet total obtenu était supérieur à la somme des effets de chacune des thérapeutiques. Il est très difficile de fournir la preuve de l'action potentialisatrice de la moutarde sur l'effet des radiations, mais tous ceux qui, à la suite de GIL Y GIL ont associé les deux thérapeutiques, ont eu la même impression que lui.

L'action radio-sensibilisante des moutardes est à la base de leur association avec la radiothérapie. Une telle combinaison de traitement

est aussi appliquée avec les antimétabolites.

Ici aussi l'administration de la drogue chimique peut se faire par voie générale ou par injection loco-régionale.

3. - Chimiothérapie seule - Elle n'est guère utilisée qu'à titre palliatif, comme traitement des mélanomes généralisés.

L'administration par voie générale est alors la seule possible.

NAEVO CARCINOMES DES VOIES AERO DIGESTIVES SUPERIEURES

ETIOLOGIE

Tous les auteurs sont d'accord pour insister sur leur rareté. Aussi, les notions de statistiques que l'on peut être tenté d'introduire n'ont qu'une valeur relative en raison d'un nombre de cas trop réduit.

Fréquence

SCHEIBLER dans sa statistique sur les naevo-carcinomes des voies aéro-digestives supérieures donne les résultats suivants :

42,7 % pour le nez et les sinus
47,1 % pour la cavité buccale
3,3 % pour le pharynx
4,4 % pour l'oesophage

sur un nombre total de 38 cas.

MOORE et MARTIN ont observé au mémorial Hospital de New-York, de 1930 à 1948, 27 cas certains de N. C. des voies respiratoires supérieures et de la cavité buccale; ce qui représente un pourcentage de 1,7 % des N. C. qui y ont été vus durant cette période. Ils donnent les rapports de fréquence suivants :

Cavité buccale	12	cas soit	44 %
Fosses nasales	9	cas "	33 %
Amygdales	4	cas "	15 %
Larynx	2	cas "	7 %

Sexe

Les mélanomes des fosses nasales et sinus paranasaux surviennent avec une fréquence presque égale chez les deux sexes.

Sur 173 observations publiées on trouve :

hommes 83
femmes 90

Il n'en est pas de même pour le siège buccal. En effet, si l'on en croit CHAUDRY, les hommes seraient atteints deux fois plus que les femmes. Dans sa statistique, cet auteur trouve 53 hommes pour 28 femmes.

Age

En règle générale on peut dire que cette tumeur survient à l'âge moyen de la vie. Pour les 27 malades de MOORE et MARTIN, la moyenne d'âge était de 59 ans et aucun malade n'avait moins de 30 ans. Pour les 105 malades de CHAUDRY, l'âge moyen était de 50 ans 1/2, et presque 75 % des malades avaient plus de 40 ans.

Siège

A) Au niveau des fosses nasales.

Sur 158 observations où le siège de la tumeur est mentionné on trouve :

cloison	54
Ethmoïde et méat moyen	38
Cornet inférieur	26
Vestibule	17
Cornet moyen	9
Plancher des fosses nasales	6
Sinus maxillaire	7
Région ethmoïdo maxillaire	1

Par ordre de fréquence on rencontre : la cloison, l'ethmoïde et le méat moyen, le cornet inférieur. Par contre, on constate l'extrême rareté des tumeurs à point de départ dans le sinus maxillaire. Mais il faut signaler la grande difficulté que l'on a à préciser le point de départ de ces tumeurs lorsqu'elles sont devenues tant soit peu envahissantes.

B) Au niveau de la cavité buccale.

Ici, l'endroit de prédilection du mélanome malin est la machoîre supérieure. Sur 93 cas, CHAUDRY en a trouvé 75 à ce niveau, soit 80 %; et 18 seulement au niveau de la machoire inférieure, de la muqueuse des joues, de la langue et du plancher de la bouche.

Les 75 cas développés au niveau de la machoire supérieure se répartissent ainsi :

Palais dur	38 soit	51 %
Lèvre et gencive alvéolaire . . .	20 soit	26 %
Palais mou	5 soit	8 %
Plusieurs de ces localisations atteintes simultanément	12 soit	15 %

On peut donc noter que la localisation la plus fréquente se fait au niveau de la voute palatine. Immédiatement après, il faut citer les lèvres et la gencive du rebord alvéolaire. Par contre, l'atteinte de la langue et de l'amygdale semble infiniment rare.

C) Au niveau du larynx

La rareté de cette localisation ne permet pas de tirer des conclusions quant aux différents points d'implantation qui ont été trouvés. Certains d'entre eux siégeaient dans la cavité laryngée, sur les cordes vocales (Fischer et Odess, Longhead et Bluff), l'aryténoïde (Havens et Parkill, Faaborg-Andersen), le repli ary-épiglottique et la région inter-aryténoïdienne (Fischer, Brunner).

II - CLINIQUE

La symptomatologie clinique de ces tumeurs va présenter des caractères spéciaux dus à la localisation anatomique; c'est pourquoi nous les étudierons séparément.

A/ Tumeurs mélaniques des fosses nasales

1/ Symptomatologie

Elle ne diffère pas de celle des autres tumeurs malignes de la région.

- L'obstruction nasale est le symptome précoce le plus fréquent. Elle est pro-

gressive, sans rémission à partir d'un certain degré dévolution.

- L'épistaxis représente l'autre symptome de valeur au début de l'évolution. Elle est souvent limitée à quelques gouttes de sang ou à la présence de stries sanglantes dans les sécrétions nasales et c'est sa répétition, plus que son abondance, qui inquiète le malade. Elle se manifeste spontanément ou au cours de petits traumas, comme le fait de se moucher.

- Les manifestations douloureuses, sont généralement d'apparition tardive, de même que la tuméfaction naso-orbitaire ou jugale. La propagation aux cavités paranasales et à l'orbite est moins fréquente et plus tardive que pour les épithéliomas.

2/ Examen clinique

La rhinoscopie antérieure, découvre le plus souvent une tumeur bourgeonnante, mollasse, friable, légèrement saignante, avec, des zones de nécrose plus ou moins étendues. L'aspect noirâtre ou ardoisé, quelquefois limité à un endroit qui peut passer inaperçu, n'est pas constamment rencontré. Mais, quand il existe, c'est, de même que la facilité au saignement, un signe de présomption de mélanome.

Lors des récidives, les cellules mélaniques sont présentes en grande quantité et la masse acquiert presque toujours la coloration noire violacée caractéristique.

C'est en fin de compte, l'examen anatomo-pathologique qui affirme le diagnostic. Pour l'étude de l'architecture histologique, et des techniques de coloration spéciales propres aux mélanomes, nous renvoyons au début de ce travail.

3/ Adénopathies et métastases à distance

a/ L'analyse des observations, dans le but de préciser l'état des territoires ganglionnaires, ne nous a pas permis de tirer de conclusions statistiquement valables. En effet, beaucoup d'entre elles manquent de tout renseignement, d'autres sont très succinctes sur le caractère, la topographie et le moment d'apparition des adénopathies. En outre, pour une bonne partie, le recul d'observation est tellement insuffisant qu'on ne peut exclure l'éventualité de l'apparition ultérieure d'adénopathie.

Nous avons rencontré dans la littérature, 19 cas d'adénopathie

considérées comme néoplasiques avant tout traitement, et 38 après traitement. Ces chiffres, pour les considérations sus exposées, ne revêtent aucune valeur statistique. Il faut néanmoins souligner que les adénopathies cervicales sont très fréquentes, comme dans les autres tumeurs malignes de cette région. Signalons encore que parmi 13 cas vivants à cinq ans, aucun n'avait jamais présenté d'adénopathies au cours de cette période.

b/ Les mêmes déficiences exposées pour les adénopathies ne nous ont pas permis de conclusions sur les métastases à distance. Ce sont les métastases multiples et disséminées qui sont les plus fréquentes; ensuite les métastases pulmonaires, les métastases digestives, cutanées et cérébrales. En outre, deux cas de métastases amygdaliennes (NEW et CHILDREY, 1931 - WIETHE 1932).

B/ - Tumeurs mélaniques de la cavité buccale

1. - Symptomatologie

- Ulcération et saignement sont les symptomes habituels qui attirent l'attention du malade sur l'existence de la lésion et l'amènent à consulter.

- Le néoplasme peut être la cause d'une destruction rapide de l'os, qui entraîne le déchaussement des dents et leur chute consécutive.

- Dans la forme tumorale l'indolence est à peu près complète, le malade ne se plaint que du volume de la tumeur. Parfois, c'est la difficulté de la parole et de la déglutition qui l'amène à consulter.

- L'état général est le plus souvent bien conservé à ce stade de l'évolution.

2. - Examen clinique

a) dans la forme tumorale, ce sont le plus souvent des signes tumoraux :

- Le volume est très variable : de 1 à 5 cm de diamètre

- La tumeur peut être développée en profondeur ou bien extériorisée et parfois pédiculée.

- La couleur va du brun au noir, suivant les endroits de la tumeur, qui peut être achromique, prenant alors une teinte violacée ou rose. Parfois, la

muqueuse environnante est plus ou moins pigmentée; ce qui n'est pas étonnant lorsque l'on sait que le mélanome de la cavité buccale se développe souvent sur une pigmentation préexistante. Celle-ci existe dans environ 30 % des cas, et, insidieuse au début, elle augmente graduellement de taille sur une durée de plusieurs années avant l'apparition du mélanome.

b) La forme ulcéreuse, comme son nom l'indique, est caractérisée par une ulcération plus ou moins profonde au niveau du palais ou sur le rebord gingival du maxillaire.

L'ulcération saigne au moindre contact, elle s'infecte facilement et elle est entourée d'un bourrelet formé par des cellules carcinomateuses en train de desquamer. Mais, fait important, les bords de l'ulcération ne sont pas indurés. Cette absence d'induration peut donner au médecin ou au dentiste une fausse impression de sécurité qui retardera le diagnostic.

3. - Adénopathies et métastases à distance

Il est classique de dire que, habituelles et précoces, elles constituent une des caractéristiques de toute tumeur mélanique, et encore plus quand cette tumeur est buccale. Elles font partie intégrante du tableau clinique.

Les métastases lymphatiques sont les prelières en date; elles envahissent très tôt les ganglions. Parfois dès le début de la maladie, on trouve des adénopathies. Ce sont elles parfois qui attirent l'attention du malade alors que la tumeur mélanique primitive est parfois toute petite et méconnue.

Les ganglions atteints sont les mêmes que dans les autres néoplasies de la cavité buccale; ils sont durs, mobiles et indolents comme dans toute adénopathie néoplasique.

Les métastases viscérales empruntent la voie sanguine. Tous les organes peuvent être atteints, mais les localisations les plus fréquentes sont dans l'ordre : les poumons, le foie, le cerveau et les os.

Parmi les 93 cas étudiés par CHAUDRY, plus de 20% des malades avaient des métastases généralisées mises en évidence cliniquement et radiologiquement. Dans plus de 50% des cas il y avait des adénopathies satellites cliniquement décelables ou des métastases viscérales.

Mais, on peut faire à ces analyses, les mêmes critiques que celles que nous

avons exposées lors de l'étude des mélanomes des fosses nasales.

Ici aussi, c'est l'examen microscopique qui permettra le diagnostic de certitude.

C/ Tumeurs mélaniques du larynx

Les signes fonstionnels de ces tumeurs sont minimes et ils se réduisent, suivant le siège du néoplasme, à de l'enrouement et à une gêne de la déglutition. Plus tard apparait la dyspnée.

L'examen laryngoscopique montre la présence d'une tumeur siègeant dans la cavité laryngée. Tantôt, elle est pédiculée, ressemblant à un polype du larynx (LOUCHEAD et BLUFF); tantôt, elle infiltre complètement la corde vocale (FISCHER et ODESS). D'autres fois, elle déforme l'aryténoïde ou la couronne laryngée, ou elle fait saillie dans l'hypopharynx.

L'élément caractéristique de ces tumeurs est leur couleur rouge sombre ou presque noire. La muqueuse qui les recouvre a conservé son aspect normal. Parfois, le pigment mélanique fait entièrement défaut et la tumeur ne se distingue en rien, cliniquement, d'une néoplasie infiltrante du larynx (FENNING).

L'adénopathie, quand elle existe, est généralement tardive.

III - PRONOSTIC

Il est très mauvais. Tout le monde en convient et les conclusions des observations publiées concordent en général sur ce point. Certains auteurs, même, en raison de la gravité du pronostic et après les nombreux échecs opératoires, pensaient que l'intervention était inutile. Cette opinion n'est plus admise actuellement, d'autant que la codification des techniques semble redonner de l'espoir.

A/ Pour les fosses nasales

Il est des plus graves. Le plus souvent, l'évolution est fatale au cours de la première année du traitement. Cependant cette évolution est extrêmement capricieuse puisqu'il existe des tumeurs mélaniques restant stationnaires pendant de longues périodes : plus de deux ans dans les cas de SATO et

de SMUTS, sans récidive ou métastase. La durée de survie n'a pas été signalée dans de nombreuses observations, ou bien elle a été très courte.

Sur 164 observations de mélanomes des fosses nasales on ne trouve que 13 malades ayant survécu plus de cinq ans, HUET et STEFANI ont dressé un tableau qui nous indique ce qu'il est advenu par la suite de ces 13 malades.

Nombre d'années de recul d'observation	6°	7°	8°	9°
Morts de récidive locale	1	1	0	0
Morts de récidive locale et ganglionnaire	0	1	1	1
Morts de récidive locale et de métastase	1	0	0	0
Morts de métastase et de récidive ganglionnaire	0	0	1	0
Perdus de vue avec récidive locale	0	1	0	0
Perdus de vue sans signe de récidive	0	0	0	1
Vivants avec récidive locale	0	1	1	0
Vivants sans signes de récidive	1	1	0	0

Quelques constatations peuvent être faites :

- Le pronostic des mélanomes des fosses nasales est très sombre puisque il n'y eût que 13 malades sur 164 qui ont survécu plus de 5 ans et que dans la grande majorité, ces malades sont morts de leur cancer au cours des années qui suivirent.

- La proportion des récidives locales (avec ou sans récidive ganglionnaire et métastase) est très importante : 9 sur 13, ce qui semble démontrer la nécessité d'une intervention très large.

- La possibilité d'apparition d'adénopathies métastasiques très tardivement (1 cas à la 9ème année). Les métastases à distance sont signalées 2 fois seulement.

B/ Pour la cavité buccale

Il semble que le pronostic soit encore plus sombre.

Cette gravité du mélanome tient évidemment à son siège caché et à son indolence qui n'inquiètent pas le malade, à son extension rapide au squelette buccal, à son développement dans une cavité septique où il est constamment traumatisé, caractère responsable sans doute de la précocité de ses métastases ganglionnaires et viscérales. Gravité enfin qui tient à ses récidives imprévues, souvent en dépit de la thérapeutique.

De 1930 à 1948, 26 cas certains de mélanomes de la cavité buccale furent traités au "Mémorial Hospital" de New-York. Sur ces 26 cas, 22 furent suivis régulièrement. Les résultats furent désastreux puisque un seul malade survécut plus de 5 ans et encore présentait-il une récidive au bout de cette période.

CHAUDRY surveilla l'évolution de la maladie chez 54 malades, 51 moururent dans des délais plus ou moins longs et pour 24 d'entr'eux la durée moyenne de survie après l'intervention n'était que de 18 mois 1/2.

Il n'y eût que 3 malades qui vécurent plus de cinq ans.

C/ Pour le larynx

Ces tumeurs sont d'une très haute gravité. Elles récidivent presque toujours, quoiqu'on fasse, soit à leur point d'implantation, soit dans le voisinage immédiat, soit encore dans les ganglions. Leur évolution est généralement rapide, parfois relativement lente (4 ans Fenning). Cependant, par la destruction répétée de la tumeur, on a pu parfois ralentir la marche de la néoplasie. BRUNNER a obtenu ainsi une survie de 4 ans.

IV - TRAITEMENT

A/ Au niveau des fosses nasales

Il nous paraît que le traitement des mélanomes malins des fosses nasales doit imiter celui des mélanomes cutanés dans sa conception actuelle. En effet, pour ceux-ci, l'apparition d'indications thérapeutiques bien codifiées et très strictes, a permis pendant ces dernières années d'améliorer fortement un pronostic jadis très sombre.

Dans ces conditions, il semble que le traitement a visée curative pourrait être le suivant :

- Intervention très large, à ciel ouvert, de préférence par électro-coagulation, d'après la plus grande partie de l'école française, éventuellement associée au radium intra cavitaire, ou bien aux radiations de haute énergie.

- Curage systématique des aires ganglionnaires quand il n'y a pas d'adénopathies perceptibles, ou quand elles sont mobiles, petites et unilatérales. Abstention dans les autres cas.

B/ Au niveau de la bouche

La conduite du traitement est à peu près semblable.

- On pratiquera l'exérèse large à la diathermo coagulation à laquelle on associera la radiothérapie de contact à doses lytiques. Celle-ci pourra être utilisée seule si la lésion est extrêmement localisée.

- La conduite à tenir pour les aires ganglionnaires sera la même que pour le mélanome des fosses nasales.

C/ Au niveau du larynx

Le traitement consiste, en la laryngectomie avec évidement ganglionnaire bilatéral.

MELANOMES DE L'OESOPHAGE

Depuis le 1er cas de mélanome malin de l'oesophage rapporté par BAUR en 1906, une vingtaine de cas ont été publiés dans la littérature mondiale. Il est donc possible de tenter un essai d'individualisation de ces tumeurs. Dans ce but nous nous sommes attachés à relever les caractéristiques des 17 observations utilisables que nous avons colligées dans la littérature.

ETIOLOGIE

- Age

L'âge des malades est très variable puisqu'il s'échelonne de 40 à 70 ans

- Sexe

Le sexe masculin comme pour les autres lésions malignes de l'oesophage est le plus fréquemment atteint : 11 hommes pour 6 femmes.

- Siège

La tumeur se localise avec une extrême fréquence à l'oesophage inférieur.

Sur 17 cas étudiés nous trouvons :

Tiers inférieur	-	14 cas
Tiers moyen	-	1 cas
Tiers supérieur	-	2 cas

CLINIQUE

Dans l'ensemble, la période où la symptomatologie encore discrète n'incite pas le malade à consulter, est d'une durée à peu près égale à celle des autres localisations aérodigestives supérieures des naevocarcinomes, ainsi qu'à celle des autres types anatomo pathologiques des lésions oeso-

phagiennes malignes.

Dans les observations que nous avons étudiées, elle oscille entre 5 et 52 semaines. Mais nous avons exclu les cas de Joliat et de Robertson, car dans le cas rapporté par le 1er auteur, les symptômes duraient depuis 10 ans, ce qui le rend sujet à caution. Quant au cas de Robertson, où les symptômes existaient depuis 1 an à 1 an 1/2, le tableau clinique était compliqué par l'existence simultanée d'un adéno carcinome du colon.

Le tableau clinique est celui d'une obstruction progressive de l'oesophage.

- La dysphagie est le symptôme le plus fréquent. Elle est toujours partielle au début et augmente au fur et à mesure de l'évolution de la tumeur.

- La douleur causée par la déglutition et par le passage des aliments semble fréquente et précoce. Elle est le plus souvent localisée derrière le sternum et quelquefois elle irradie vers le dos.

- D'autres signes fonctionnels complètent le tableau de néoplasie du bas oesophage : ce sont la scialorrhée, la toux, le hoquet.

- L'amaigrissement existe toujours. Il est rapide et parfois même très important puisqu'il atteint dans un cas, 23 kilos. Il est directement proportionnel à la durée des symptômes.

- L'asthénie accompagne communément l'amaigrissement et reflète fidèlement l'altération de l'état général due à la croissance progressive de la tumeur.

- Les signes physiques de la maladie sont, comme on pouvait s'y attendre, remarquablement absents.

Un malade présentait une adénopathie sous claviculaire gauche qui par la suite se révéla être une métastase lymphatique. Chez deux malades on retrouvait un méléna comme seul signe significatif. Chez deux autres malades on trouvait du sang dans les selles à l'examen microscopique.

Dans tous les cas, la nature néoplasique de la lésion pouvait être suspectée par le tableau clinique.

Des examens radiographiques furent pratiqués chez 13 mala-

des.

Chez 11 d'entre eux, les radiographies montrèrent un rétrécissement ou un défilé. Chez 2 autres malades, la lésion passa complètement inaperçue. Dans un cas, elle ne fut trouvée seulement qu'après le 3ème examen, et dans un autre elle fut interprétée comme une tumeur bénigne.

Dans tous les cas le diagnostic spécifique n'a pu être fait que par l'examen anatomo pathologique des tissus. Celui-ci fut fait après une oesophagoscopie suivie de biopsie dans 11 cas, lors de l'intervention dans 2 cas, et seulement lors de la nécropsie dans 4 cas.

ASPECT DE LA TUMEUR

C'est une masse tumorale arrondie, lobulée, pédonculée, ferme et friable, de couleur noire, de grosseur variable. Le pédicule a environ 1 cm de diamètre et 2 cm de longueur.

La surface arrondie de la tumeur est en général lisse mais souvent parsemée de petites ulcérations qui saignent au contact de l'oesophagoscope.

Fréquemment, des tumeurs filles, plus petites, pigmentées, fermes, situées dans la muqueuse entourent la masse principale.

La tranche de section est habituellement brune ou gris noire, et elle est subdivisée par des cloisons grises visibles à l'oeil nu. La zone centrale est parfois nécrosée ou hémorragique.

La tumeur étant séparée de la paroi de l'oesophage par la longueur de son pédicule, une invasion macroscopique évidente de cette paroi n'est en général pas trouvée. La seule exception est fournie par le cas de Puyo et de Portman, où le naevocarcinome avait envahi l'oesophage et s'était étendu en une masse ligneuse, du cardia à la crosse aortique.

ADENOPATHIES ET METASTASES

Elles sont fréquentes et précoces comme dans les autres naevocarcinomes. Chez 14 des 17 malades étudiés, un examen détaillé de la lésion et des tissus environnants put être fait soit après exérèse chirurgicale, soit lors de l'autopsie.

Parmi ceux-ci, le mélanocarcinome fut trouvé 11 fois

dans les ganglions lymphatiques régionaux. Une connaissance valable sur l'extension à distance du processus néoplasique put être obtenue grâce aux 7 malades chez qui l'on pratiqua un examen post mortem.

La localisation pulmonaire était la plus fréquente puisqu'elle fut retrouvée 5 fois. Ensuite, dans l'ordre de fréquence venaient le foie et le pancréas - atteints 3 fois - puis le cerveau, l'intestin, la plèvre, le péritoine, la petite courbure de l'estomac, le tissu rétropéritonéal, la colonne lombaire, atteints chacun une fois.

TRAITEMENT ET PRONOSTIC

Le traitement pratiqué fut symptomatique chez 6 malades, radiothérapique chez 1 malade, chirurgical chez les 10 autres.

Le temps de survie rapporté pour les 6 malades qui ne furent pas traités varie de 3 jours à 2 ans avec une moyenne de 7 mois. Dans le cas de Sirsat, le malade sortit sur sa demande de l'hôpital et mourut chez lui 2 ans après sans que l'on ait pratiqué de traitement.

Le temps de survie pour les malades traités chirurgicalement va de 3 jours à 15 mois avec une moyenne de 7 mois 1/2.

Au moment où ces observations furent publiées, un malade non traité était encore en vie un an après la découverte du diagnostic. Quatre des dix malades opérés étaient encore en vie respectivement, 6 semaines, 4 mois, 1 an et 14 mois après l'intervention chirurgicale. Trois ne présentaient pas de symptômes et le 4 ème avait été perdu de vue.

Le seul malade qui reçut des radiations sur ses métastases mourut au bout de 30 jours.

On peut donc dire que personne ne peut faire état d'une survie de 3 ans.

DISCUSSION DES OBSERVATIONS

Le mélanome primitif de l'oesophage est une lésion rare. Dans chaque observation, le diagnostic de certitude fut fait par l'examen microscopique des tissus, et chaque fois on s'efforça dedécouvrir ailleurs une atteinte

primitive; mais elle ne fut jamais trouvée. Plusieurs auteurs insistèrent fortement sur la découverte de transformations malignes de l'épithélium adjacent à la tumeur comme étant une preuve formelle du caractère primitif de ces tumeurs, et dans au moins 6 observations, cette transformation a été notée. Cependant, il ne semble pas que cette condition doive être remplie pour affirmer le caractère primitif de la localisation oesophagienne, et c'est à juste titre que Robertson fait remarquer que l'extension rapide du néoplasme peut bien avoir détruit l'épithélium en voie de transformation, dans les observations où cette constatation n'a pas été faite. De plus, il semble difficile de considérer ces tumeurs comme secondaires, alors que l'on sait combien sont rares les lésions métastatiques au niveau de l'oesophage.

Une étude des facteurs étiologiques possibles qui pourraient être responsables de l'apparition de ces tumeurs, nous apprend que dans deux observations il y avait la notion d'un traumatisme bien précis. Le malade de Puyo et de Portman avala accidentellement du pétrole deux ans avant l'apparition de la tumeur maligne et depuis lors, il présentait une oesophagite sévère. Le malade de GARFINKLE et de CAHAN présenta une grave oesophagite avec médiastinite, à la suite de l'ingestion d'un os de poulet 6 ans avant l'apparition de la tumeur.

Il est cependant difficile de croire que ces deux incidents ont joué un rôle significatif dans l'induction de la lésion maligne qui s'ensuivit.

L'étude que nous venons de faire ne nous permet pas de comprendre les mécanismes mis en jeu. C'est pourquoi, LORING et ZEPPA ont cru pouvoir apporter des précisions plus intéressantes en étudiant la physiologie de l'oesophage lui-même.

Il a été démontré en effet, que durant les 3 étapes de la déglutition, le bol alimentaire est transporté rapidement (5 ou 6 secondes chez l'homme) de l'oesophage à l'estomac par les premièreset deuxième vagues péristaltiques.

Le passage à travers la portion la plus haute est beaucoup plus rapide (en raison de la forte musculature de cette portion) qu'à travers la partie moyenne et la partie inférieure.

Il est aussi généralement admis qu'une irritation chro-

nique peut jouer un rôle fondamental dans la pathogénie des mélanocarcinomes en général. C'est pourquoi LORING et ZEPPA pensent que la muqueuse des deuxième et troisième portions de l'oesophage est sujette à un certain degré d'irritation chronique due à la propulsion rapide des aliments à travers elle, surtout si ces aliments sont trop chauds, épicés, et faiblement mastiqués. Or nous avons vu que la tumeur fut trouvée presque toujours dans la partie basse de l'oesophage, ce qui semblerait venir à l'appui de cette hypothèse judicieuse certes, mais manquant totalement de preuves.

Egalement très intéressant est le fait que ces tumeurs soient friables et de nature polypoïde. Le caractère friable explique la présence de sang dans les selles, ce qui est rare dans les tumeurs malignes oesophagiennes.

La nature polypoïde de ce néoplasme de si grande malignité peut expliquer le peu d'envahissement de la paroi oesophagienne et l'absence complète de sa perforation alors que la lésion peut revêtir des dimensions importantes. Ce caractère qui pourrait être favorable puisque la tumeur s'accompagne de signes cliniques, ne l'est pas en réalité parce que les ganglions sont très précocement atteints, et que l'on trouve souvent des nodules de perméation sous muqueux lors du premier examen.

C'est sur ce caractère polypoïde que l'on pourrait suspecter le diagnostic anatomo pathologique sur les clichés, car les carcinomes épidermoïdes on assez rarement cette morphologie; mais la discussion peut aussi envisager le diagnostic de papillome, de fibrome, de polype, de myxome, de léiomyome ou de rabdomyome, lésions qui sont presque aussi rares que le naevocarcinome lui-même.

Il y a donc bien peu de caractères cliniques ou étiologiques qui soient différents de ceux des autres lésions malignes de l'oesophage. Quant au pronostic il est encore plus grave que celui des épithéliomas spino cellulaires de l'oesophage, surtout si l'on considère que le naevo carcinome se localise au tiers inférieur, qui fournit à la chirurgie oesophagienne ses meilleurs résultats.

NAEVOCARCINOMES PRIMITIFS DE L'APPAREIL URO—GENITAL

Les tumeurs mélaniques primitives du tractus uro-génital sont rares, et posent de difficiles problèmes de diagnostic et de traitement.

Nous allons passer en revue les différentes localisations atteignant les muqueuses urinaires et génitales.

Au niveau des reins, du bassin, des uretères et de la vessie, il n'existe pas de mélanomes primitifs. Par contre, le rein est souvent le siège de métastases mélaniques.

I)CHEZ LA FEMME

A- l'urètre

ETIOLOGIE

La localisation du mélanome primitif au niveau de l'urètre féminin est aussi une éventualité rare.

Des 700.000 femmes qui furent admises à la Mayo-clinique entre 1907 et 1945, 80 étaient atteintes de cancer primitif de l'urètre dont 3 seulement étaient des mélanomes primitifs (Long et Coll). Ce qui donne une proportion de 1 mélanome pour 25 Carcinomes.

Depuis d'autres cas ont été rapportés, et la littérature anglo-saxonne en dénombre actuellement une vingtaine.

La plus jeune malade avait 32 ans et la plus âgée 78; mais c'est aux alentours de la soixantaine que se rencontre le plus grand nombre de cas.

Le siège de la tumeur est mentionné dans 17 cas. Celle-ci

est située 15 fois au niveau du méat et 2 fois seulement au niveau du canal.

Au niveau du méat, un mélanome à l'aspect d'une petite masse rouge, pédonculée, d'un diamètre variant de 1/2 à 1 cm. Parfois il a l'aspect d'un papillome fréquemment prolabé à l'orifice méatique.

Les tumeurs, qui ont leur siège dans le canal urétréal, sont soit plates, soit bombées, leur diamètre variant de 1 à 5 cm. Elles ont une couleur noire violacée.

La surface de ces différents types de tumeurs est souvent suintante et quelquefois ulcérée. Leur structure histologique est semblable à celle des autres mélanomes primitifs.

Symptomatologie

-Dans les cas rapportés, les signes cliniques précèdent la consultation de 1 à 36 mois.

-Tumeur palpable, écoulement séro-sanglant ou purulent et troubles mictionnels résument toute la symptomatologie.

-La tumeur, la pollakiurie, la dysurie, sont habituels, l'occlusion de l'urèthre et la rétention aiguë sont rares. La constitution du tableau était le plus souvent progressive, les malades s'inquiétant tardivement.

Le diagnostic n'a été fait que par l'examen histopathologique de la tumeur. Cependant, dans un cas où la tumeur uréthrale avait été classée d'abord comme "carcinome", le diagnostic fut redressé par l'examen d'un ganglion inguinal, 18 mois plus tard.

Un mélanome situé au niveau du méat urétral doit être différencié d'une caroncule uréthrale, d'un prolapsus de la muqueuse de l'uréthre, d'un polype pédonculé ou d'un chancre. Ceux qui se situent dans le canal peuvent être facilement confondus avec les autres tumeurs malignes primitives ou secondaires à point de départ vésical, vaginal ou cervical.

TRAITEMENT et PRONOSTIC

C'est l'excision radicale de l'urètre et des ganglions inguinaux suivie d'une irradiation intensive, qui est généralement pratiquée. Lors de propagation éten-

due aux organes voisins, la chirurgie radicale n'est plus possible, et l'on peut tenter un traitement palliatif en dérivant les urines par cystostomie ou urétérostomie ou urétérosigmoïdostomie.

Plusieurs auteurs, en particulier Handley et Pack, estiment qu'il faut enlever les chaines ganglionnaires iliaques et inguinales avec leurs réseaux lymphatiques afférents, chaque fois que la chirurgie veut être radicale.

L'électro-coagulation seule s'est révélée insuffisante. NEWEL et SCHRIVENER ont enlevé 10 fois un mélanome de l'urèthre : 5 fois par cautérisation, 4 fois par implantation de radium et 1 fois par radiothérapie profonde; et chaque fois la tumeur récidivait au bout de 2 à 3 mois. Ce qui montre à la fois le peu d'efficacité de ces différentes thérapeutiques et la possibilité de récidives longtemps uniquement locales, bien que le pronostic vital soit généralement mauvais en raison des récidives précoces et des métastases à distance.

B- La vulve

ETIOLOGIE

Fréquence -

Parmi les naevocarcinomes des muqueuses, la localisation vulvaire est l'une des plus fréquentes.

- KEHRER en 1927 en avait dénombré 83 cas dans la littérature
- MINS et LEVINGSTONE en relatent 28 cas personnels en 1960.

La fréquence des naevo carcinomes vulvaires :
- par rapport à l'ensemble des tumeurs mélaniques malignes et de 1,5 % dans la série de HERGARTEN et de 1,6 % dans la série de ALLEN et SPITZ.

- par rapport aux tumeurs valvaires de toute variété, cette proportion est encore plus élevée, bien que les pourcentages dont font état les publications soient très variables.

. Sur 244 néoplasmes vulvaires, 11, % de mélanomes selon SMITH et POLLAK.

. Sur 155 cas de cancers vulvaires, TAUSSIG ne trouve que 4 mélanomes.

.Sur 30 cancers de cette localisation, WATSON et GUSBERG trouvent 2 mélanomes.

.Enfin, LAUMONIER et NOBECOURT en trouvent 6 parmi 28 tumeurs malignes vulvaires.

ALLEN et SPITZ (1953) avaient remarqué que le mélanome se localise avec prédilection sur l'appareil génital externe de la femme qui ne représente pourtant que 1% de la surface du corps. On s'est interrogé sur les raisons pouvant expliquer cette fréquence. De nombreux auteurs prétendent que les traumatismes répétés qui atteignent les muqueuses vulvaires peuvent provoquer une évolution maligne des naevus bénins qui s'y trouvent. C'est une hypothèse qui est d'ailleurs généralement admise pour les mélanomes cutanés. Remarquons cependant, que cette explication valable dans certains cas, semble contredite par le fait que le plus grand nombre de naevo-carcinomes vulvaires, survient à un âge où la vulve n'est guère exposée aux traumatismes gynécologiques ou obstétricaux !

Age

Comme les naévo-carcinomes en général, les mélanomes vulvaires sont exceptionnels avant la puberté et surviennent ensuite à tout âge, mais comme les autres tumeurs vulvaires, ils sont plus fréquents chez les femmes âgées.

SYMPTOMATOLOGIE

Les circonstances de découverte sont variables.

—Le plus souvent c'est une hémorragie vulvaire qui est révélatrice : leucorrhée rosâtre ou petites hémorragies spontanées, minimes mais persistantes, qui inquiètent vite la malade, surtout si elle est ménopausée;

—parfois, un prurit précoce et intense amène la malade à consulter. Ce signe est plus particulier aux localisations clitoridiennes.

—il arrive aussi que la tumeur soit découverte fortuitement, alors qu'elle n'entraîne aucune manifestation fonctionnelle, à l'occasion de la toilette ou au cours d'un examen médical, motivé par une autre cause.

—Enfin, il faut noter la valeur semeiologique de la douleur inguinale, avec ir-

potence, liée au développement de métastases lymphatiques.

La tumeur que l'on découvre à l'examen :

- a son siège au niveau des grandes lèvres, du clitoris, de la région périuréthrale ou de la fourchette. Selon DUPERRAT, la localisation clitoridienne serait la plus fréquente.

- a une taille variable

- a une couleur brune ou noirâtre, qui peut être masquée par des remaniement nécrotiques, infectieux, ou hémorragiques. Mais, quand elle existe, elle est très évocatrice et doit orienter le diagnostic. Ceci a une importance pratique évidente, car, si l'on veut respecter la règle carcinologique de ne pas traumatiser les lésions pigmentées par une biopsie parcellaire, il faut en faire l'extirpation large par électro-caogulation.

L'examen histopathologique confirme le diagnostic.

L'extension locale de la tumeur se fait vers le vagin et le col utérin, dont le système lymphatique est commun avec celui de la vulve.

PRONOSTIC

L'évolution est comme celle de tout naevocarcinome à la fois grave et difficilement prévisible. L'âge de la malade, la structure histologique, la localisation de la tumeur, n'ont aucune valeur d'orientation. La présence d'une métastase ganglionnaire est dans la règle un élément péjoratif, bien que dans certains cas elle soit compatible avec une survie de plusieurs années. Cette latence apparente n'améliore cependant pas le pronostic à long terme, car des reprises très tardives peuvent se produire.

TRAITEMENT

Le premier impératif thérapeutique est de ne pas traumatiser une tumeur dont on suspecte l'origine mélanique.

Malheureusement les naevocarcinomes vulvaires ne sont pas toujours reconnus cliniquement et il arrive fréquemment que soit pratiquée une biopsie imprudente. Peu de médecins ont en effet l'habitude de ces tumeurs

L'examen microscopique est toujours nécessaire, mais il doit

être effectué sur la pièce d'une exérèse biopsie pratiquée au bistouri électrique en passant très au large des lésions. Cependant, on peut obtenir la preuve microscopique par l'examen cytologique (prélèvement par frottis ou par aspiration).

L'exérèse biopsie ne s'adresse qu'aux petites lésions. Pour les lésions plus importantes, une chirurgie mutilante est nécessaire. Quand on suspecte l'envahissement ganglionnaire, la plupart des auteurs pronent l'intervention "monobloc" enlevant en même temps la tumeur et ses efférents lymphatiques.

La radiothérapie de contact peut détruire de petites lésions ou peut compléter une précédente exérèse trop limitée. L'irradiation de la tumeur primitive et des aires ganglionnaires est pratiquée soit avant l'intervention, soit après l'exérèse.

Le traitement des récidives, s'il n'existe pas de métastases viscérales associées, doit se soumettre aux mêmes règles et user des mêmes méthodes; car l'expérience montre que des récidives, correctement traitées, peuvent être suivies d'une longue rémission. Les récidives trop étendues ou s'accompagnant de métastases viscérales ne relèvent plus que de thérapeutiques palliatives, usant de la radiothérapie, des agents chimiques, selon des modalités électiques.

C - Le vagin

Le mélanome primitif du vagin est une lésion extrêmement rare et l'on en compte actuellement 31 cas dans la littérature.

Il survient la plupart du temps chez des femmes de plus de 60 ans, mais on en a rapporté un cas chez une jeune femme de 22 ans.

Lorsqu'on l'examine pour la 1ère fois, la tumeur est fréquemment ulcérée et sa taille est d'environ 1 cm, 5.

Les symptômes qui amènent les malades à consulter sont :
un saignement vaginal, une leucorrhée, une dyspareunie ou des troubles abdominaux.

Tous les moyens de traitement ont été utilisés dans le mélanome du vagin, depuis la chirurgie mutilante, les agents physiques, les substances radio actives jusqu'aux différentes formes de chimiothérapie. Il n'en reste pas moins que ce traitement est encore très décevant et que le pronostic est très sombre.

Une malade traitée par hysterectomie vaginectomie et vulvectomie est encore en vie 9 ans après l'intervention. ARIEL rapporte le cas d'une survie de 5 ans à la suite d'un traitement par le phosphore radio actif. Mais, la plupart des malades sont morts moins d'un an après le traitement.

II) CHEZ L'HOMME

A - L'URETHRE

ETIOLOGIE -

Le mélanome primitif de l'urètre de l'homme est une lésion extrèmement rare puisqu'il n'en existe pas plus de 5 ou 6 cas rapportés dans la littérature Anglo-Saxonne.

- Deux cas au niveau de l'urètre pénien : VIZ, FRICK et HALL d'une part et CAMPBELL et FEIN d'autre part.

- Deux cas au niveau de l'urètre méatique : MC KENNA et SHIH.

- Un cas au niveau de l'urètre prostatique : ALBRECHT,
BERR et REESE ont rapporté un cas de mélanome primitif de la prostate avec secondairement extension à la vessie. Mais tout porte à croire que la tumeur provenait de l'urètre prostatique et non de la prostate elle-même.

Comme nous venons de le voir, le mélanome peut survenir dans n'importe quelle partie de l'urètre de l'homme.

Cette tumeur est tantôt plate, tantôt arrondie ou papillomateuse. Elle est habituellement irrégulière, mais elle peut être lisse. Sa surface est parfois ulcérée. Sa couleur est pourpre ou bleue noirâtre.

SYMPTOMATOLOGIE

Elle est caractérisée essentiellement par la présence d'une masse palpable accompagnée de signes urinaires. Il s'agit le plus souvent de dysurie avec allongement de la miction et faiblesse du jet. La rétention d'urine peut survenir dans les derniers stades de la maladie.

Le diagnostic de certitude est là aussi apporté par l'examen histopathologique.

EXTENSION DE LA TUMEUR

Les tumeurs développées dans la partie antérieure de l'urètre se

propagent directement de la muqueuse urètrale aux corps caverneux, ce qui donne à la tumeur une consistance cartilagineuse.

Les tumeurs développées dans l'urètre prostatique se propagent à la prostate et à la vessie.

Dans les deux cas, le mélanome de l'urètre se propage par voie lymphatique aux ganglions inguinaux et iliaques et par voie sanguine aux organes à distance, principalement aux poumons.

TRAITEMENT

Pour les tumeurs de l'urètre antérieur, c'est l'amputation du pénis combinée à l'ablation des ganglions inguinaux et suivie d'une irradiation intensive.

Les tumeurs développées dans l'urètre prostatique peuvent être traitées par prostatectomie à condition que la tumeur ne soit pas propagée à la vessie.

PRONOSTIC

Il est très sombre et le plus souvent les lésions se sont propagées aux organes voisins ou ont métastasié avant que les malades ne subissent leur première consultation ou examen. Cependant SHIH a rapporté un cas de mélanome ulcéré du méat urètral chez un Chinois de 70 ans, qui fut traité par amputation du pénis et irradiation des creux inguinaux. Le malade était en bonne santé deux ans après l'opération.

B - LE PENIS

ETIOLOGIE

En 1953 ALLEN et SPITZ revisèrent les statistiques du Mémorial Hospital de New York et ils ne trouvèrent que 4 cas (soit 0,4 %) de mélanomes de l'appareil génital masculin dans une série de 934 naevocarcinomes.

En 1924 JOELSON recueillit 8 cas, puis d'autres cas ont été ensuite rapportés par COLBY, WHEELOCK et CLARK, HARRISON, ROBERTS, DEAN, MAC DERMOTT, KENNEDY, STEJAN et REID, amenant le total à 17 cas en 1959. Il est intéressant de noter que WHEELOCK et CLARK ne trouvèrent que 2 mélanomes primitifs de la verge sur 2.822 autopsies et 59.793 opérations

chirurgicales, alors que dans ces mêmes groupes il y avait 31 carcinomes du pénis. Ainsi, les carcinomes étaient 15 fois plus nombreux que les mélanomes.

Les mélanomes du pénis sont habituellement du type primitif et presque jamais métastatique. En 1956, PACQUIN et ROLAND recueillirent 64 cas de tumeurs malignes métastatiques de la verge.

Ils n'y trouvèrent qu'un cas de métastase développée dans le corps caverneux et secondaire à un mélanome de la cuisse.

L'âge des malades porteurs de cette tumeur va de 33 ans à 78 ans.

SYMPTOMATOLOGIE

La lésion est située sur le gland et elle ressemble habituellement à une plaie, à une papule ou à un nodule ayant de 1 à 3 cm de diamètre. Quelquefois la tumeur semble prendre naissance à partir de l'urètre et faire protrusion à travers le méat.

La lésion peut être présente depuis longtemps, plusieurs années, avant que le diagnostic exact ne soit fait et que le traitement ne soit institué. A la coupe, la tumeur est molle et luisante. La forme histologique est semblable à celle des autres mélanomes primitifs et c'est l'anatomie pathologique qui fait le diagnostic.

EXTENSION DE LA TUMEUR ET EVOLUTION

Les lésions s'étendent aux corps caverneux sur une distance de 2 ou 3 cm et se propagent par les lymphatiques aux ganglions inguinaux et par la voie sanguine aux organes à distance et principalement aux poumons.

Les métastases surviennent tôt dans l'évolution de la maladie et des 17 cas publiés, il n'en est que 3 qui ne présentaient pas de métastases lors de l'hospitalisation. De même, les récidives locales sont fréquentes : 6 récurrences, successives dans le cas de REId malgré traitement chirurgical et irradiation.

TRAITEMENT ET PRONOSTIC

Le traitement consiste en l'amputation du pénis et l'ablation bilatérale des ganglions inguinaux complétée ou précédée par une irradiation

intensive.

Le pronostic est très mauvais et la mort survient dans un délai de 1 à 3 ans. Cependant WHEELOCK et CLARK rapportent le cas d'un malade bien portant 10 ans après l'opération.

Le malade de REID mourut 10 ans après la première intervention présentant des adénopathies inguinales gauches et des métastases. pulmonaires.

MELANOMES ANO-RECTAUX

Depuis le 1er cas rapporté par Moore en 1857, 153 cas de mélanomes ano-rectaux ont été colligés dans la littérature anglo-saxonne.

Il s'agit donc d'une tumeur rare et MILES n'a pu en rapporter que 3 cas durant sa vie.

ETIOLOGIE

-Sexe- Sur 86 malades, BRAASTAD a dénombré 55 hommes pour 31 femmes, soit une proportion de près du double en faveur du sexe masculin.

-Age- Le plus jeune malade avait 27 ans et le plus vieux 85 ans. L'âge moyen des malades est 55 ans, ce qui n'est pas différent des autres tumeurs cancéreuses ano-rectales.

-Fréquence- Les mélanomes du rectum ne représentent que 0,25 % des tumeurs du rectum (Braastad, Dixon). Sur un total de 4500 tumeurs ano-rectales, QUAN trouva 0,5 % de naevo-carcinomes.

La localisation ano-rectale du mélanome est relativement rare, si l'on se réfère au nombre de cas publiés dans la littérature. Pourtant si l'on en croît la statistique de RAVEN qui groupe 2193 mélanomes malins, la région ano-rectale vient par ordre de fréquence immédiatement après les téguments et l'oeil.

Téguments	1484 cas	= 67,66	pour 100
Oeil	209 "	= 9,53	"
Région ano-rectale	123 "	= 5,6	"
Vulve	96 "	= 4,37	"

PACK et MILLER, sur une série de 1000 cas, ne retrouvent que 13 mélanomes ano-rectaux, soit 1,3% seulement. Enfin, DALAND et HOLMES, chiffrent leur pourcentage à 1,7 % environ.

On doit pourtant remarquer que de toutes les localisations viscérales l'ano-rectale est la plus fréquente - RAVEN donne les chiffres suivants :

Cavité buccale	47 cas	=	2,14 pour 100
Intestin	39 "	=	1,77 "
Voies biliaires	11 "	=	0,5 "
Oesophage	4 "	=	0,18 "
Glandes surrénales	2 "	=	0,08 "

Mais ce qui doit être souligné c'est l'extrême rareté du siège ampullaire de la tumeur. BRAASTAD, DOKERTY et DIXON donnent les chiffres suivants, sur 94 cas :

Anus et canal anal	28 cas	=	29,7 pour 100
Jonction ano-rectale	37 cas	=	39,3 " "
Région ampullaire	3 cas	=	3,2 " "

Ces cas siègeaient respectivement à 5, 6 et 7 cm de l'anus.

-Caractères de la tumeur -

. nombre - La tumeur est habituellement unique, parfois multiple, 14 fois sur 94 cas (Braastad). On peut voir également une tumeur principale entourée de plusieurs petites tumeurs satellites.

. type de la tumeur - Elle est soit sessile, soit pédiculée. La tumeur a tendance à se pédiculiser, ce qui explique qu'elle se prolabe souvent à travers l'orifice anal. L'ulcération est rare. Le calibre intestinal est, en général, peu affecté.

. La paroi rectale atteinte est mentionnée dans 50 cas relevés par Braastad :

Antérieure	11 cas
Postérieure	19 cas
Latérale	20 cas

. La taille de la tumeur est variable allant d'un petit nodule miliaire à un poing d'adulte.

. La couleur varie du noir au violacé (CHALIER). Mais il existe des mélanomes achroniques et, sur les 30 derniers cas rapportés par BRAASTAD, 8 seulement présentaient une pigmentation nette :

2 tigrés, 2 noirs, 2 bleus, 1 gris et 1 marron.

La consistance est généralement ferme.

- L'extension de la tumeur -

a) Extension directe - Elle se fait :
en hauteur dans la sous muqueuse
en largeur dans le tissu cellulaire périrectal.

Contrairement aux autres cancers du rectum, le mélanome n'envahit pas la vessie, le vagin ou le sacrum :

b) Extension lymphatique -
Dans le mélanome du rectum, l'envahissement lymphatique est le même que dans les autres cancers. Ordinairement les métastases sont noires, bien que parfois la tumeur primitive soit achromique.

c) extension hématogène
L'envahissement des vaisseaux sanguins aboutit à des métastases explosives dans tous les organes. Mais à côté des éclosions rapides, RAVEN a rapporté l'observation d'une métastase ganglionnaire inguinale survenue 16 ans après l'amputation du rectum. Un intervalle de 32 ans a même été signalé.

- Les caractères anatomo pathologiques du mélanome du rectum sont ceux de toute tumeur mélanoblastique.

Pourtant, un caractère topographique mérite d'être souligné : la tumeur se développe toujours dans la sous muqueuse. La muqueuse reste longtemps intacte et ce n'est que tardivement qu'elle est envahie et ulcérée.

Symptomatologie
Cliniquement, le mélanome du rectum ne diffère guère des épithéliomas du rectum.

- La symptomatologie fonctionnelle est banale :

Le plus souvent les troubles remontent à quelques mois. Le malade consulte tantôt pour une sensation de gêne, de pesanteur pelvienne, tantôt pour des épreintes, accompagnées de ténesme.

Parfois, ce sont des troubles du transit, constipation opiniâtre ou diarrhée rebelle.

Fréquemment enfin, il s'agit de rectorragies qui alarment rapidement le malade : 15 fois sur 30 selon Braastad.

Mais les signes fonctionnels peuvent manquer, tout au moins au début, et c'est l'apparition d'une tumeur anale qui attire l'attention. L'indolence habituelle et l'aspect anodin de cette masse risquent de ne pas en faire suspecter la redoutable malignité et il arrive parfois qu'elle soit étiquetée "marrisque hémorroïdaire" ou "polype rectal". Il est à peine besoin de souligner quelles conséquences thérapeutiques funestes de telles erreurs de diagnostic ont provoqué.

Parfois, c'est l'apparition d'une adénopathie inguinale qui donne l'alarme avant que le moindre signe fonstionnel ou physique fasse suspecter l'existence d'une tumeur rectale : 2 cas sur 94 (Braastad).

Enfin, il arrive que le mélanome soit cliniquement muet. On ne relève qu'un fléchissement de l'état général, un amaigrissement, une perte de l'appétit. Et c'est au cours d'un examen systématique que l'on découvre la tumeur, comme ce fut le cas dans les cinq observations sur 94 recueillies par Braastad.

Les renseignements fournis par l'examen diffèrent suivant le siège de la tumeur.

Lorsqu'il s'agit d'un mélanome ano-rectal, celui-ci se présente sous la forme d'une masse unique, le plus souvent d'aspect sessile ou pédiculé. La tumeur est ordinairement pédiculée et prend l'aspect d'un polype qui se prolabe spontanément. Sa surface est arrondie, parfois ulcérée, suintante. Sa couleur varie du bleu foncé au noir. Parfois, la tumeur principale est entourée d'une ou plusieurs petites masses satellites qui constituent des nodules sous cutanés et sous muqueux que l'on prend fréquemment pour des varices hémorroïdaires.

Si, au contraire, la tumeur est franchement rectale, le toucher rectal est nécessaire pour en apprécier la forme, les limites, les contours et la consistance.

Il s'agit d'une masse ferme, relativement mobile, pendant parfois en battant de cloche dans la lumière rectale. Celle-ci n'est d'ailleurs pas rétrécie et la tumeur n'occupe en général qu'une paroi. Il est exceptionnel en effet que la tumeur envahisse le rectum sur tout son pourtour et l'obstrue

plus ou moins complètement.

Enfin, une rectosigmoïdoscopie apporte un complément d'information particulièrement précieux, surtout dans les tumeurs du haut-rectum inaccessible au toucher rectal.

Afin d'identifier le naevo-carcinome, une biopsie doit-elle alors être pratiquée ? Nous savons que la biopsie d'un naevo-carcinome n'est pas souhaitable. Une tumeur anale extériorisée peut prendre l'aspect typique, et alors le seul geste diagnostic permis est l'examen cytologique d'une empreinte tumorale, précédant l'exérèse. Mais le naevo-carcinome qui siège au niveau du canal anal ou à fortiori dans l'ampoule, n'est accessible qu'au rectoscope et il est bien rare que l'on arrive à la certitude sans une biopsie. L'éducation des proctologues devrait permettre d'éviter cet acte dangereux. La photographie endoscopique qui fournit un document permanent en couleurs naturelles est un moyen d'arriver au diagnostic sans traumatiser la tumeur.

Au terme de cet examen, il ne faut pas omettre d'explorer les aires ganglionnaires inguinales. La perception d'un ou de plusieurs ganglions doit être tenue pour suspecte quand on sait la précocité des métastases des tumeurs mélaniques.

Somme toute, le tableau clinique du mélanome du rectum que nous venons de brosser n'a rien d'original et à quelques détails près, c'est celui d'un épithélioma du rectum.

Pourtant, il est certain que son diagnostic mérite d'être fait en raison des sanctions thérapeutiques que cette variété de cancer doit entraîner.

DIAGNOSTIC

- La 1ère étape du diagnostic consiste, bien que cela puisse paraître un truisme à ne pas passer "à côté" de ces tumeurs. Nous ne reviendrons pas sur les erreurs qui ont pu être commises et qui ne devraient plus se voir, instruits que l'on est de la fréquence des néoplasies de l'anus et du rectum.

- La 2ème étape est presque uniquement anatomopathologique, car il faut bien dire, qu'il est difficile de poser le diagnostic clinique de mélanome malin ano-rectal sur l'aspect macroscopique de la tumeur : ce n'est certes pas sa couleur rouge sombre ou même noirâtre qui nous y autoriserait. Aussi bien, est-ce le plus souvent une surprise d'examen histologique.

- Une dernière étape reste à franchir. Il faut, en effet, s'assurer qu'il s'agit bien d'un mélanome primitif du rectum. Il est donc nécessaire de procéder à un examen somatique minutieux. Il convient d'explorer tout particulièrement les régions d'élection du mélanome cutané : plante du pied, paume de la main, région sous-unguéale, organes génitaux, cuir chevelu. Il est évident que l'on trouve fréquemment des nævi pigmentés qu'il ne faut pas se hâter de considérer comme suspects. Ils ne doivent l'être que s'ils sont exposés à des traumatismes répétés, s'ils sont devenus douloureux ou s'ils ont augmenté de volume.

Les yeux doivent être examinés par un spécialiste, car la localisation oculaire du mélanome est, après celle de la peau, la plus fréquente.

Les muqueuses buccale et vaginale doivent être également explorées.

Lorsque tous ces examens s'avèrent négatifs, on est en droit de parler de mélanome primitif du rectum.

TRAITEMENT

Disons tout de suite que la chirurgie est maintenant reconnue comme le seul moyen de traitement.

Il est à peine besoin de rappeler que les électrocoagulations et autres interventions "économiques" sont absolument proscrites. Le type de l'intervention est l'amputation abdominopérinéale telle qu'elle est réglée pour le cancer du rectum. Les ganglions doivent être extirpés soigneusement et certains préconisent une lymphadénectomie pelvienne.

En ce qui concerne la localisation anorectale, il faut associer à l'amputation du rectum, une lymphadenectomie inguinale bilatérale effectuée si possible, en continuité avec la lésion suivant le concept de la chirurgie en "monobloc".

Mais lorsqu'on consulte les différentes statistiques publiées sur le mélanome du rectum, on ne peut que constater leur caractère uniformément pessimiste.

BRAASTAD donne les chiffres suivants :
Sur 94 malades : 11 inopérables du fait des métastases

7 morts après intervention
36 succombèrent, 1 mois à 6 ans après l'intervention survie moyenne de 15 mois
17 en vie, dont 9 ont récidivé ou métastasié
8 en vie, exempts de toute récidive, 40 mois après l'intervention.

C'est en raison de ce pronostic aussi sombre que certains auteurs ont cherché à utiliser les perfusions régionales d'anti-mitotiques. Celles-ci avaient été utilisées surtout lors de tumeurs inopérables et leur emploi visait surtout à soulager la douleur et à retarder l'évolution de la maladie. Actuellement on commence à utiliser cette méthode de traitement en association à la chirurgie. C'est ainsi que STANLEY MIKAL propose de traiter les naevocarcinomes anorectaux de la manière suivante :

Dans les cas opérables qui ont une chance raisonnable de guérison, on ferait précéder la chirurgie radicale par des perfusions pelviennes d'antimitotiques.

Lorsque la chirurgie est décidée, elle devrait consister en une résection abdomino périnéale accompagnée d'une lymphadenectomie pelvienne, d'une large résection des muscles releveurs de l'anus, de la déperitoneisation du petit bassin et de la ligature des deux artères hypogastriques. La dissection inguinale bilatérale devrait être faite en même temps, ou bien 3 ou 4 semaines après, lorsqu'il s'agit de tumeurs de l'anus ou de la portion inférieure du rectum.

Les malades dont la tumeur est inopérable ou qui sont atteints de métastases lors de l'intervention devraient être traités de façon palliative.

OBSERVATIONS

I - MELANOMES ANO-RECTAUX

1) OBSERVATION N° 59.11.58

Monsieur D.....Marcel, 45 ans, est adressé au C R A C en août 1959 à la suite de l'ablation d'une tumeur de la marge de l'anus, évoluant depuis 6 mois environ. Cette tumeur s'accompagnait d'une infiltration nodulaire sous muqueuse du canal anal qui remontait jusqu'à 10 centimètres et d'une adénopathie inguinale gauche mobile. Malheureusement cette tumeur avait été biopsiée et ce n'est que l'examen anatomo-pathologique qui l'avait identifiée comme un naevocarcinome.

La télécobalthérapie qui fut appliquée avait pour but de freiner l'évolution en vue d'une intervention radicale.

3 600 r furent appliqués en un champ perinéal direct et
2 500 r sur un champ inguinal incluant l'adénopathie gauche.

La régression étant nulle, un complément de radiothérapie de contact fut appliquée sous 100 KV par doses de 500 r. Mais à cause des réactions locales, ce traitement fut interrompu à 2 500 r.

La tumeur et sa métastase ganglionnaire ayant été peu influencées, le projet d'intervention fut abandonné.

L'examen montrait, fin septembre, une extension du processus vers le haut rectum. Le tableau se complète en novembre d'adénopathies inguinales droites et de nouvelles adénopathies inguino-crurales gauches. Un érésypèle survient en décembre qui n'amène pas la rémission que cette maladie provoque exceptionnellement, mais qui au contraire, altère l'état général du malade. On constate alors des métastases pulmonaires bilatérales en lacher de ballon, quelques nodules de perméation de la région périnéale; le malade se cachectise et décède en février 1960, soit 6 mois après la biopsie et environ un an après les premiers signes cliniques.

2) OBSERVATION N° 59.00.34

Madame C... Yvonne, 61 ans, est admise au Centre le 7 - 1 - 1959 pour une tumeur ulcérée de la face interne de la fesse droite, atteignant la marge de l'anus. La tuméfaction ulcérée de 1 cm de diamètre se prolonge en profondeur par une masse infiltrante dont on perd les limites. L'ulcération est rosée et tout autour la peau a un aspect inflammatoire. On note à droite l'existence d'un ganglion inguinal de 3 cm de diamètre dur et mobile, cerné d'une pleiade d'adénopathies plus petites. A gauche, plusieurs ganglions de même caractère dont le diamètre ne dépasse pas 1 cm.

Les troubles durent depuis trois mois. Le premier signe fut une tension douloureuse de la fesse droite qui progresse jusqu'à l'ulcération. Quelques semaines avant l'hospitalisation la malade maigrit et un écoulement glaireux commence à sourdre par l'anus.

Une rectoscopie découvre une tumeur bourgeonnante de 5 à 6 cm de diamètre occupant tout le rectum, rétrécissant sa lumière, la base d'implantation et le pôle supérieur sont inaccessibles à l'examen.

L'absence de coloration noirâtre des bourgeonnements n'éveille pas la suspicion et l'on pratique une biopsie qui permet de porter le diagnostic de naevocarcinome.

L'extension de la tumeur, la présence d'adénopathies, la suspicion de métastases profondes contr'indiquent l'intervention et la malade est irradiée par télécobalt. Elle reçoit 5 700 r en 60 jours sur un champ vulvo périnéal. Un champ antérieur et un champ postérieur croisés reçoivent chacun 1 800 r. De plus, chacune des régions inguinales reçoit 3 000 r.

La malade supporte bien le traitement. Elle reprend 3 kilogs et sort le 13 mars du service.

Le 25 avril l'état général s'est altéré et des adénopathies multiples sus claviculaires et jugulo-carotidiennes droites sont apparues. La tumeur cutanée a disparu. L'ampoule rectale est débarrassée des bourgeonnements et il ne persiste qu'un cartonnage du canal anal.

La malade décède le 15 mai 1959, soit 8 mois après l'apparition des premiers signes cliniques et 5 mois après la biopsie.

3) OBSERVATION N° 55.09.44

Madame D..... Adrienne, 55 ans, consulte en Juin 1956 pour des douleurs à la défécation. L'examen que pratique son médecin est négatif. Les troubles persistent sur un mode mineur jusqu'en septembre 1957 où s'extériorise à l'anus une masse séssile, rosée de 1 cm de diamètre, de 2 mm d'épaisseur environ dont une biopsie révèle la nature : mélanome malin.

La malade est adressée dans le service le 7 - 10 - 1957.

La rectoscopie et le T.R. décèlent un bourgeonnement en plateau qui remonte de la tumeur jusqu'à 2 cm en amont de la ligne anocutanée. Et, en regard, sur la face opposée du canal anal, paraissant isolée de la première tumeur, une plaque indurée plus petite.
Comme l'on espérait traiter la lésion par radiothérapie de contact, on vérifie par sécurité cette seconde lésion : elle est de même nature mélanique.

Chacune des deux lésions reçoit 6.000 r en contacthérapie et la région est irradiée par télécobalt : 5.000 r en un champ direct de 10 cm sur 7 cm.

Les réactions sont moyennes et la tumeur disparaît complétement. Il persiste cependant deux petites ulcérations superficielles, propres, de type nécrotique.

La malade est suivie régulièrement jusqu'en mai 1959 sans que l'on décèle de récidive.

Nous apprenons son décès en novembre de la même année, sans en connaître la cause. L'évolution a duré au moins 3 ans et l'on ne peut formellement attribuer le décès à la néoplasie.

-=-=-=-=-=-=-=-

4) OBSERVATION N° 28.686

Madame E... Marie-Louise, 66 ans entre dans le service le 17 janvier 1956, pour un syndrome rectal.

Le TR et la rectoscopie montrent la présence d'une tumeur pédiculée de 5 cm de diamètre transversal, siégeant sur la face postérieure du rectum à 2 cm au-dessus de la ligne anocutanée.

Elle est accouchée à l'anus comme un polype et l'on en fait l'exérèse par découpe d'une large collerette muqueuse autour du pédicule d'implantation.

L'examen histologique de la pièce opératoire révèle qu'il s'agit d'un naevo-carcinome.

La malade est alors traitée par radiothérapie de contact et reçoit 10.000 r sur la zone d'implantation. Elle sort le 8.2.1956.

La malade est surveillée régulièrement durant l'année 1956. Elle présente des lésions nécrotiques, dues à l'intensité de l'irradiation, qui entraînent des hémorragies.

En Août 56 la rectoscopie montre une plaque indurée, d'aspect nécrotique, recouverte d'une fausse membrane, sans lésions suspectes,

En Novembre 56, impression de guérison clinique. Il ne persiste qu'une plaque indurée de type cicatriciel.

Mais en février 1957, apparaissent des douleurs à la miction et à la défécation. Les rectorragies reprennent accompagnées d'émissions glaireuses. L'état général décline rapidement.

Nouvelle hospitalisation en mars 57.

Une énorme tumeur occupe toutes les faces de l'ampoule rectale. Elle est bourgeonnante, polylobée, ne laissant persister qu'un pertuis rectal infranchissable pour le doigt. Le rectum est bloqué dans le petit bassin.

Un traitement par télécobalt délivre 6.700 r en un mois, répartis sur deux champs, antérieur et postérieur. Il ne peut empêcher l'évolution fatale, qui survient le 7 avril 1957.

La malade a donc vécu 16 mois aprés l'exérèse de la tumeur.

-=-=-=-=-=-=-=-

II) MELANOMES GENITAUX DE LA FEMME

1) OBSERVATION N° 57.10.97

Madame M.... Mariana, âgée de 50 ans, est hospitalisée au Centre le 18.11. 1957, pour une ulcération de la face interne de la grande lèvre droite découverte lors d'une consultation pour des métrorragies apparues depuis deux mois.

L'examen histologique pratiqué hors du centre montre un aspect d'épithelioma à cellules fusiformes.

Examen à l'entrée - S F : pas de métrorragies
S G : état général satisfaisant
S P : vagin de calibre et de profondeur normal
Lésion vulvaire sur la face interne de la grande lèvre droite, ainsi qu'au niveau du méat. La cytoscopie est normale.

Une nouvelle biopsie pratiquée dans le service montre qu'il s'agit d'un naevocarcinome.

Cette malade est traitée par :

- Exérèse locale et limitée au bistouri électrique suivie de
- Cobalthérapie : 4 200 r sur un champ vulvaire
4 000 r sur un champ suspubien oblique

Ce traitement est très bien supporté et comme il n'existe ni adénopathie, ni métastase, cliniquement décelables, la malade sort du service le 11.1.1958.

Par la suite, elle est revue en consultation régulièrement tous les deux mois. A chaque fois, on constate l'absence de récidive, l'état général reste bon.

En mars 1959, on pratique l'exérèse d'une zone nécrotique au niveau du méat, dont l'examen anatomopathologique affirme la nature inflammatoire.

La malade est à nouveau hospitalisée quelques jours en octobre 1959 pour une excision au bistouri électrique d'une zone nécrosée circonscrivant le méat urinaire. Pas de néoplasie dans le fragment excisé.

En mars 1960, la malade consulte pour une douleur abdominale droite, mais l'examen ne décèle ni masse tumorale, ni contracture. Cependant, dans les jours qui suivent, un épisode fébrile, traité par la pénicilline, est suivi d'une aggravation qui motive l'hospitalisation le 8-4-60, dans un état dé-

sespéré : occlusion - adynamie, deshydratation massive - hyperthermie. Elle meurt le 11.4.1960.
Durée de l'évolution : 29 mois après le premier traitement.

-=-=-=-=-=-=-

2) OBSERVATION N° 29.674

Madame S.... Mathilde, 56 ans, présente depuis longtemps des leucorrhées et depuis deux mois de petites hémorragies accompagnées de coliques utérines, lorsqu'elle se décide à consulter son médecin qui la fait hospitaliser au C R A C le 18.12.1956.

L'examen d'entrée décèle trois points suspects sur les voies génitales :
une induration vaginale au niveau d'une caroncule myrthiforme
un orifice cervical béant où se prolabe une petite masse et une formation polypoïde de la lèvre antérieure du col.

Une biopsie est pratiquée aux 3 niveaux : la lésion cervicale est bénigne; mais la lésion vaginale est mélanique, ainsi que le fragment aspiré à travers l'orifice cervical qui en est probablement une métastase.

La malade a été traitée par curiethérapie endoutérine : 4 000 mmgr/H et radiothérapie à 200 KV :

3 000 r sur un champ antérieur
3 000 r sur un champ postérieur
1 500 r sur un champ vulvopérinéal.

Ce traitement est complété par 2 000 r endocavitaires sur le nodule vaginal.

Nous n'avons pas pu suivre régulièrement la malade depuis, car elle se trouve en excellent état général et se contente de donner de ses nouvelles par lettre. En mai 1963, elle n'accusait aucun signe fonctionnel.

-=-=-=-=-=-=-

3) OBSERVATION N° 58.07.38

Madame C... Pauline, 75 ans, présentait depuis 8 mois une néoformation de la vulve entraînant des pertes purulentes fétides et des troubles urinaires, lorsqu'elle est hospitalisée dans le service le 6.6.1958.

La tumeur siège au niveau de la petite lèvre gauche, elle est pédiculée, irrégulière, dure noirâtre et mesure 3 cm de diamètre.

On palpe dans les creux inguinaux plusieurs adénopathies mobiles de 2 à 3 cm de diamètre.

Le premier diagnostic histologique est celui de sarcome fibroblastique, révisé ultérieurement par l'examen d'un ganglion inguinal massivement envahi par le naevo carcinome.

Traitement : Vulvectomie sans évidement, vu l'état général qu'altère une cardiopathie sénile. On doit même interrompre la radiothérapie à 3 750 r pour cette raison.

La malade sort le 6.8.58, sans que l'on ait pu irradier les adénopathies.

Les lésions resteront stables jusqu'en septembre 1959, les adénopathies ne progressent pas, et localement pas de récidive.

Des douleurs osseuses confinent la malade au lit à partir de décembre 59, et nous apprenons que son décès est survenu le 22.5.60; soit 32 mois après le début clinique de la maladie et 23 mois après le traitement.

III) MELANOMES DES VOIES AERODIGESTIVES SUPERIEURES

I) OBSERVATION N° 57 01 52

Monsieur A.... Henri, 60 ans entre dans le service le 13.2.1957 pour une ulcération de la portion gauche de la lèvre inférieure, apparue depuis un an.

Il s'agit d'une plaque de la grosseur d'une pièce de 50 centimes, de couleur noire, s'étendant progressivement, à base indurée et à fond bourgeonnant. Il existe aussi une petite adénopathie sous mentale, dure, non fixée.

Biopsie = neavocarcinome

- Traitement par radiothérapie de contact : 4 champs convergents qui ont reçu chacun 2600 r.

L'ulcération de la lèvre persiste et le 31.5.57 on pratique une résection cuneiforme de la muqueuse labiale emportant deux nodules dont l'examen microscopique montre la nature mélanique.

Les lésions cicatrisent et le malade reste apparemment guéri jusqu'en septembre 1960. Mais en décembre 1960 apparait une hépatomégalie qui grossit rapidement et malgré une cure d'endoxan, le malade est décédé en mars 1961, soit 5 ans après le début clinique et 4 ans après le traitement.

-=-=-=-=-=-=-

2) OBSERVATION N° 57.08.13

Monsieur V... André, âgé de 74 ans, est hospitalisé au CRAC le 21 août 1957 pour une tumeur noirâtre de la lèvre inférieure ayant débuté un mois et demi auparavant et qui s'est révélée, après biopsie exérèse être un naevo-carcinome.

La nature histologique fait pratiquer une radiothérapie de contact en 5 champs convergents : 1900 r sur deux champs
1200 r sur les trois autres.

La cicatrisation est lente vue la dose de radiothérapie de contact. Mais, en mars 1958, la cicatrisation est obtenue et il n'y a pas d'adénopathies. Nous apprenons le décès du malade survenu en août 1958, sans en connaître la cause exacte (il avait 75 ans).

3) OBSERVATION N° 58.16.04

Madame M..... Brigitte, âgée de 84 ans, a été hospitalisée au CRAC le 14.11.1958, 3 ans après avoir constaté, à la suite d'un traumatisme, une ulcération de la gencive gauche au niveau des molaires.

A son entrée existe une grosse tuméfaction qui soulève la peau au niveau de la branche horizontale du maxillaire inférieur gauche. L'inspection endo-buccale découvre une grosse masse noirâtre ulcérée au sein de laquelle est implantée une dent. Les clichés du maxillaire montrent une irrégularité du rebord alvéolaire en continuité avec une lacune centro maxillaire. Il n'y a cependant pas d'adénopathie palpable. La biopsie atteste la nature mélani-

que des lésions.

Une tentative thérapeutique par télécobalt : 3 900 r en deux champs perpendiculaires, n'entraîne qu'un léger affaissement des lésions. La malade n'est pas revue par la suite et nous apprenons son décès en février 1959, soit plus de 3 ans après le début clinique et 2 mois après la biopsie et le traitement.

-=-=-=-=-=-=-

4) OBSERVATION N° 62.00.75

Monsieur E... Jean a subi le 9.1.60, alors qu'il était âgé de 59 ans, une intervention chirurgicale, pratiquée hors du centre, pour un mélanome malin de sinus frontal gauche; intervention suivie de curiethérapie.

Il est hospitalisé dans le service le 22.1.62, car il présentait une masse abdomino lombaire gauche, découverte à l'occasion d'un épisode de constipation.

Il s'agissait d'une tumeur rénale comme le laissait prévoir la clinique, confirmée par des examens radiographiques : urographie, pyelographie et retropneumo-péritoine.

Le 5.2.62 une intervention chirurgicale permet l'ablation d'une tumeur rétro-péritonéale de 2 kg, 120 qui correspond à l'infiltration du rein gauche par d'énormes métastases mélaniques.

Les examens pratiqués n'ont pas montré d'autre métastase décelable.

Après sa sortie du service, le malade ne s'est plus présenté à la consultation.

Il meurt en Octobre 1962, soit 33 mois après le traitement de la lésion primitive.

-=-=-=-=-=-=-

5) OBSERVATION N° 59.16.94

Monsieur C.... René âgé de 41 ans, entre au CRAC le 3.12.1959, porteur d'une tumeur volumineuse, arrondie, pédiculée de 4 cm de diamètre, en partie sphacélée, implantée sur la paroi postérieure du pharynx, refoulant l'épiglotte, infiltrant la base de la langue et comblant la fossette glosso épiglottique.

Il existe de plus une adénopathie sous angulo-maxillaire droite de 1 cm de diamètre.

Il s'agit d'un naevocarcinomecomme en témoigne la biopsie.

Le malade est alors traité par télécobalt et reçoit 5 100 r sur deux champs opposés délivrant au niveau de la tumeur 6 500 rads.

A la suite de ce traitement, la tumeur s'est considérablement réduite de volume, et il ne persiste qu'une pigmentation de la zone d'implantation. L'adénopathie a disparu.

Le malade sort du service le 29.1.60. Il est revu en bon état local tous les 3 mois, jusqu'au 10.2.61, où l'on constate la présence d'une récidive, ainsi que de volumineuses adénopathies jugulo-carotidiennes droites. Mais le malade n'accepte sa réhospitalisation que le 4.10.61 seulement.

A ce moment là, on constate que la tumeur et les adénopathies ont augmenté de volume (ganglions de 3 cm de diamètre). De plus, on note la présence d'une adénopathie sus claviculaire droite de 1 cm de diamètre et trois infiltrations sous cutanées, sans pigmentation et situées :

- bord du trapèze droit
- pointe de la fesse gauche
- région inguino pelvienne gauche
- une métastase osseuse au niveau de la branche iliopubienne gauche
- une métastase hépatique attestée par un gros foie et une mélanurie
- il n'existait pas de métastase pulmonaire.

Un traitement par l'endoxan est entrepris à la dose de 200 mmgrs IV par jour, jusqu'à concurrence de 6 à 7 grammes.

Le 22. 10. 61, le malade est transféré dans un hôpital secondaire pour y poursuivre son traitement.

Il est décédé le 21. 1. 62, soit 25 mois après sa première hospitalisation.

-=-=-=-=-=-=-

DISCUSSION

Notre courte série rend compte assez fidèlement de la fréquence respective des différentes localisations :

- Ce sont les confins cutanéo-muqueux qui sont le plus souvent atteints que ce soit la cavité buccale, l'anus ou la vulve.

- Les naevo-carcinomes des muqueuses surviennent au même âge que les épithéliomas de même localisation, c'est-à-dire l'âge moyen de la vie en général, et la vieillesse pour la vulve.

- Le fait le plus important est sans doute la méconnaissance du diagnostic avant la biopsie. On ne pense pas au naevo-carcinome muqueux et souvent on doute même du diagnostic puisque 2 malades ont subi deux biopsies de deux mains différentes.

Puisque la biopsie est un facteur aggravant d'une évolution déjà spontanément sévère, il faut éviter qu'elle soit faite sans précautions. Il faut penser à la possibilité de la nature mélanique d'une tumeur muqueuse avant de la traumatiser. On ne peut cependant affirmer sa nature sans contrôle histologique et entreprendre une thérapeutique agressive sur une simple présomption clinique. Pour satisfaire à ces deux exigences en apparence contradictoires, il existe deux possibilités.

- la biopsie exérèse large électrochirurgicale, quand la taille et la situation de la tumeur ne la rendent pas trop délabrante.

- la biopsie après radiothérapie de contact puisqu'elle permet de recueillir après son application un fragment tumoral encore identifiable. (BIMES 1951). Il semble que la semaine qui suit l'irradiation constitue la période où l'on peut pratiquer une biopsie sans risques importants, puisque la pleisiorontgenthérapie a sinon stérilisé la tumeur, du moins limité son potentiel évolutif et métastatique.

Dans quatre cas, la radiothérapie de contact a amené la disparition de

la tumeur, et si deux malades ont récidivé in loco, les deux autres sont morts de localisations à distance, sans que la lésion irradiée ne se soit reproduite. Ceci témoigne en faveur d'une radiosensibilité relative de certains naevo-carcinomes, bien que aucun des malades n'ait survécu. La méthode demande a être jugée sur des lésions localisées, sans métastase constituée, ce qui n'était malheureusement pas le cas dans nos observations.

La cobalthérapie appliquée six fois, n'a fait disparaître la tumeur que deux fois, sans entraver l'évolution fatale; mais dans un cas la tumeur n'a pas récidivé localement. La seule malade en vie a été traitée par curiethérapie associée à la radiothérapie externe et à la radiothérapie endocavitaire. Elle ne présente pas de récidive au bout de 6 ans 1/2.

L'électro exérèse de la lésion primitive n'a été possible que deux fois et elle était associée à la radiothérapie des aires ganglionnaires. Dans un cas la chirurgie s'est adressée à la lésion primitive et elle a été suivie de curiethérapie. Deux ans après, on a pratiqué l'ablation d'une tumeur rénale métastatique.

La durée de l'évolution avant le diagnostic, ne semble pas influencer la durée de survie. Mais il est très difficile de faire préciser avec exactitude la date précise du début des troubles fonctionnels.

Il est très difficile de juger de l'influence des traitements sur la survie des malades, car la plupart présentaient des lésions localement évoluées, dont la propagation à distance était évidente dès l'entrée dans 6 cas : 5 fois manifestée par des adénopathies et une fois par des métastases viscérales. De plus, l'état général des malades a souvent infléchi les indications thérapeutiques. D'ailleurs une femme de 58 ans, une femme de 53 ans, et un homme de 75 ans sont morts sans que l'on puisse attribuer avec certitude le décès, à leur naevo-carcinome.

Dans le tableau suivant nous avons fait figurer pour chacun de nos malades la survie à partir du premier signe clinique et la survie à partir du premier acte thérapeutique. Nous ne pouvons en tirer aucune conclusion sur la valeur relative des différents traitements car notre série ne présente aucune homogénéité : localisations différentes, diffusion des lésions à l'entrée variable, thérapeutiques non comparables.

	âge	localisation	traitement	survie 1er signe	survie 1er traitement
D M	45 ans	canal anal	CO + radth contact	12 mois	5 mois
C Y	61 ans	rectum	Cobalt	8 mois	5 mois
D A	55 ans	canal anal	Cobalt + contact	40 mois	24 mois
E M	66 ans	rectum	contact	?	16 mois
M M	50 ans	vulve	exérèse + cobalt	31 mois	29 mois
S M	56 ans	vagin	radium + contact	en vie	depuis 6 ans 6 mois
C P	75 ans	vulve	chirurgie + contact	32 mois	23 mois
A H	60 ans	lèvre	contact	5 ans	4 ans
V A	74 ans	lèvre	contact	14 mois	12 mois
M B	84 ans	gencive	cobalt	3 ans	2 mois
E I	59 ans	sinus frontal	chirurgie + radium	?	33 mois
C R	41 ans	pharynx	cobalt	?	25 mois

CONCLUSION

Les douze observations de mélanomes des muqueuses que nous rapportons, et que nous avons confrontées aux cas publiés dans la littérature, nous confirment l'extrême gravité de ce type oncologique.

Si aucune thérapeutique ne paraît à l'heure actuelle capable de guérir un pourcentage appréciable de ces tumeurs dont la pathogénie reste très obscure, nous pensons cependant que leur pronostic peut être amélioré :

- par une plus grande rigueur dans leur diagnostic clinique
- par moins d'agressivité biopsique à leur égard.
- et par un meilleur usage des moyens thérapeutiques à notre disposition.

Toute tumeur des muqueuses d'aspect pigmenté ou même dont l'aspect bourgeonnant et très hémorragique paraît atypique, doit évoquer le naevo-carcinome.

Suspecter un mélanome implique une grande prudence dans la recherche du diagnostic histopathologique. Le cyto-diagnostic doit être la première manoeuvre. S'il n'est pas concluant, la biopsie ne sera pratiquée que sous la forme d'électro-exérèse large ou après radiothérapie de contact.

La nature mélanique étant confirmée, il semble justifié d'avoir recours à une chirurgie large et si possible monobloc précédée de radiothérapie et sous couverture chimiothérapique. Ce schéma thérapeutique semble le plus satisfaisant à la lumière de nos connaissances sur la propagation des tumeurs.

Vu, et permis d'imprimer
Toulouse, le 25 Septembre 1963

Le Recteur,
Président du Conseil de l'Université

DOTTIN

BIBLIOGRAPHIE

ABRAMS, M. - Primary Melanoma of Female Urethra, J. Urol. 74 . 371, 1955.

ALBRECHT, H. - Ein naevus papillaris pigmentosus der pars prostatica der urethra mit surko - Karzinomatosen metastasen, Verhandl deutsch. path. Gesellsch. 14 . 253, 1910

ALEXANDER, F.W. - Malignant Melanoma of the nasal septum. Laryngoscope 64, 123, 129, 1954.

ALLEN A. C. - Réorientation on histogenesis and clinical significance of cutaneous nevi and melanomas Cancer 2 : 28 - 56 - 1949.

ALLEN A. C. - Melanotic carcinoma of the anus. Tr. Amer. Proct. Soc., 1931, 32, 31.

ALLEN - ARTHUR. C. et SPITZ (Sophie) - Malignant Melanoma - A Clinicopathological analysis of the criteria for diagnosis and prognosis. Cancer, Phidadelphie, Janv. 1953, 6, n°1 p. 145.

ALTUPP - Malignant melanoma of nasal cavity. North Carolina. Med. J. Févr. 1950, 11, 76 - 80 .

ARDOIN F. C. - Etude statistique de 5041 cas de tumeurs malignes de la tête et du cou. Bull. du cancer, 40, 1, 88 - 116, 1953.

ARONS I. - Neoplanus of antrum, nasopharynx and hand palate. Laryngoscope, 51, 61 - 76, 1941.

BACON ET PENA - Malignant Melanoma of the rectum. Clinic., 1944, 3, 457 - 464.

BALDERSTON W. B. - Malignant melanoma of palate, Brit. Dent. J. 95 . 84 - 85 , 1953

BANZET - Mélanosarcome du tube digestif. Acad. Chir., 4 Mars 1953.

BARNES, J. F and King - L. S. :
- Malignant Melanoma Virtually Limited to Serous Surfaces. Illinois M. J. 96 : 117, 1949.

BASU, A. K. - Melanoma of the rectum. Ind. J. Surg., 1950, 12, 68

BAUR, E. H. - Ein Fall von primaren Melanom des oesophagus, Arb. a. d. Gep. d. path. Anat. Inst. Zu Tubingen 5 : 343 - 354 - 1906 .

BAURYS, W. M., and FEIST, J. H - Fulminating Carcinomatosis from an Apparently Primary Bladder Tumor, Bull. Guthrie Clin. 23 : 156, 1943.

BAXTER, H. - Review of malignant melanoma of mouth; report of a case. Am. J. Surg. 51. 379 - 385 - 1941.

BEHREND, M. and BEHREND, A - Melanosarcoma of the rectosigmoid : report of an unusual case. Gastroenterology, 12 : 142, 1949.

BENJAMIN S. ABESHOUSE, - M. D. I., Baltimore, Md - Primary and Secondary Melanoma of the Genitourinary Tract, Southern Medical Journal August 1958 - Volume 51, Number 8.

BERNSTIEN J. - Melanocarcinoma of Hard palate. J. Laryng and otal. 44 : 328, 329, 1929.

BERRY, N.E and REESE, L : - Malignant Melanoma Which Had Its First Clinical Manifestations in the Prostate Gland, J. Urol. 69 : 286, 1953.

BIMES C. - Histopathologie des naevo-carcinomes cutanéo muqueux Bulletin du cancer, 1953, 40. N° 4, P. 481 - 528.

BLACKBURN M.D-J.R - Malignant melanoma of tongue - Texas J. Med. 47 : 231 - 233 - 1951

BOYD. D.P. MEISSNER, W.A. VELKOFF, C.L. and GLADDING, T.C. - Primary Melanocarcinoma of Esophagus cancer 7 : 266 - 270, 1954.

BRAASTAD, DOCKERTY ET DIXON - Melanoepithelioma of the anus and rectum. Surgery, 1949, 25 , 82 - 90.

BRU . A. - La radiothérapie dite de contact Journal Rad et Electrolog 31 - 232 - 233 - 1950.

BULLOCK, W.K. THOMPSEN, H.L. and GREGORY, G. - Primary Melanocarcinoma of the Esophagus ; the third Histologically proved case, Cancer 6, 578 - 580, 1953.

BUNSEN LERNER - Biochemistery of melanin formation Physiological Reviews - 1950, 30, 91 - 126.

BURNETT, J.M. and St. JALIN, E. - Primary Melano Sarcoms of the Esophagus-Radiology 57 : 868 - 870, 1951.

CALLEGARI C. - Mélanoblastome de la vulve. Rev. obst. Gin. Février 1950, 32, 57, 64.

CAMPBELL, M. F. and FEIN, M. J. - Malignant Melanoma of the Penile Urethra With Brief Review of Urethral Sarcoma in the Male; J. Urol. 35 : 573; 1936.

CHALIER & BONNET - Les Tumeurs mélaniques primitives du rectum. Revue de Chir., 1912, 46, 91 et suiv.

CHALMAGNE, J. - Un cas de cancer mélanique de l'oesophage, Acta ato - Rhinolaryng. Belg. 5 = 76, 1951.

CHAOUL, H. - Die Nahbestrahlung. Georg. Thiene, Verlag, Liepzig, 1944.

CHAPHEKAR P. M. et PURANDARE N. M. - Nevi and Melanomas. Journ. of. Posgraduate Medicine, 2, 51, 66, 1956.

CHOLNOKY, TIBORDE - Melanoma of the rectum. Ann of Surg., 1941, 113, 392.

CITTERIO L. - Melanoblastoma dell' esofago, Arch. Chir. Torace, 10 : 289 - 297 , 1953.

CLAYTON C. - Mélanome de la vulve avec grossesse. Proc. Roy. Soc. Med. Juillet 1948, 39, N° 9, 578 - 579.

COLBY F. - Melanotic Sarcoma of Penis ; Report of a Case. New England J. Medic. 201 : 924 , 1929.

COLLET F. J. MAYOUX R. PERRON ET GIRARD - Etude histologique des tumeurs mélaniques du nez Ann d'oto - laryng., Sept. 1938, p. 797 - 811

COOKLEY C. C. - Primary melano - Sarcoma of the nose - Report of a case and review of the literature. J. Ann. Laryng. Rhin. and. otol. Soc., 1907, P. 430 - 441.

CREECH, O.J., J.R.
KREMENTZ, E.T.,
RYAN, R.F.,
REEMTSMA, K.
ELLIOT, J.L. and
WINBLAD, J.H - Perfusion treatment of patients with Cancer J.A., M.A; 171 : 2069, 1959.

CURTISS (Ch.) et
KOSINSKI (A.A.) - Primary melanoma of the Larynx - Report of a case and review of the literature
Cancer 1955, 8, 961 - 963.

DE AMICIS E. - I Melanomi maligni del naso.
Contribuito di un caso e rivista della letteratura (124 casi). Boll. Soc. Med. Chir. (Paira). 64, 1 - 66 , 1951.

DEAN, A.L. and ASH,
J.E. : - Study of Bladder Tumors in the Registry of the American Thological, Association, J. Urol. 63 : 618, 1950.

DEAN, A.L. - Urology. Edited by M.F. Campbell. Tumors of Penis, Urethra, Scrotum and Testes. Philadelphia.
W.B. Saunders CO, Vol. 3, p. 177.

DEGOS R. - Dermatologie (Flammarion, édit. Paris), 865 - 888.

DELACRETAZ J. - Le traitement actuel des Mélanomes malins
G.M. de France - 1 - 7 - 1961.

DERIVERY J.P. - Contribution anatomo-clinique à l'étude des naevo-carcinomes cutanéo-muqueux -
Thèse Toulouse 1953.

DOLEV L. - Malignant Melanoma of the nose. Excerpta Med.; 10, 251, 1957 - Savr. Med. 7/5; 104, 1956.

DUPERRAT - Considérations à propos des noevi mélaniques
Bull. Assoc. franç. et cancer.
1953, 40, N° 4, 463 - 465.

ELLIS F. - The radiosensitivity of malignant melanoma
Brit. J. Radiol.
1939, 12, 327.

ENNUYER A. - Indications et résultats thérapeutiques des tumeurs des voies aéro-digestives supérieures
Maroc Méd.; 36 E, 1246 - 1254, 1957.

ESTRADE J. - Etude analytique de 120 cas de naevo-carcinome
Bulletin du cancer
1953 - 1954 - P. 529 - 558.

EVERS J. - Beitrag zum malignen Melanom in der Hals - Nasen. Ohrenheilkunde.
Arch. Ohr. nas. u. Kehlkheilt, 164, 529 - 538,
1954.

FAABORG-ANDERSEN K. - Mélanome malin du larynx. Acta oto-laryngologica 1953; 43, N° 6, P. 529 - 532.

FABRE J. MAISONOBE L. et COLL - - Mélanome malin des fosses nasales
Société de Médecine, Chirurgie et Pharmacie de Toulouse, 30 Juin 1953.

FENNING - Mélanome malin du larynx
Annals of otology 1955, t. 64, p. 1281.

FISCHER W.H. - Melanoma of the nose and Sinuses. Zrsch. Laryng. of the larynx. Arch. otolaryng.
1951 - 54 : 639 - 642.

FITZPATRICK, T.B. MONTGOMERY, H. and LEMER; A.B. - Pathogenesis of Generalized dermal pigmentations secondary to malignant melanoma and melanuria.
J. Invest. Dermat., 22 : 163 , 1954.

FOURNIE - Contribution à l'étude des naevocarcinomes pri-

mitifs des voies aéro-digestives supérieures
Thèse Toulouse, 1954.

FOWLER M. and
d'ARCY - SUTHERLAND H.
- Mélanome malin de l'oesophage -
Journ. of Path. and. Bact. 1952, 64, N° 3,
p. 473 - 477.

GAILLARD R. ET
GAILLARD J.
- Tumeur mélanique des fosses nasales
Journ. fr. O - R - L.
3, 870 - 872 , 1954.

GARLINKLE J. and
CAHAN W.
- Mélano-Cancer primitif de l'oesophage.
Un cas avec preuve histologique - Cancer (N. Y.)
1952, 5, N° 6, P. 921 - 926.

GEORGE P. A.
FORTNER J. L. et
PACK C. T.
- Melanoma with pregnancy. A report 115 cases.
Cancer, Philadelphie, Juillet, Août 1960,
13, N° 4, p. 854 - 859.

GERRITZEN
- Melanoma of the rectum
Arch. fur Klin. Chir.
1933, 178, 400.

GESCHICHTER
- Tumor of digestive tract. Amer. J. Cancer, 1936,
25, 131.

GIAUX C.
- La radiothérapie à supervoltage
Effets biologiques et thérapeutiques
Cancérologie, 2 , 162 - 172 , 1955.

GOLDMAN et ROBILLARD -
- Malignant melanoma of the rectum. Amer J. Surg. ,
1942, 57, 352 - 355.

GRACE C. C.
- Malignant melanoma of the nasal mucosa
Arch. otolaryng. ,
46, 195 - 210, 1947.

GROS Ch. MAITRE ET COLL
- Histoire d'un noevo-cancer de la grande lèvre. Bull. Soc. obst et Gyn. de langue française, 4, N° 1, (157 - 159), 1952.

GUMPORT S.L. et
- Treatment of 126 cases of malignant melanoma. Ann. of Surg. Londres Déc. 1959, 150, N° 6, p. 989 - 992.

HANDLEY, W.S.
- The Pathology of Melanotic Growths in Relation to Their Treatment, Lancet 1 : 927 , 1907.

HARPMAN J.A.
- Surgery of extensive malignant neoplasms of the upper digestive and respiratory systems. Arch. Otolaryng. 67 , 56 - 63 , 1958.

HARRIS C.W.
- Neural Control of the Pituitary Gland. Baltimore, 1955. Williams and Wilkins Co.

HARRISON, F.C.
- Malignancy of Penis and Urethra Clinics, 3 : 20 , 1944.

HELLRIEGEL W.
- Zur behandlung der malignen melanome Strahlentherapie, 86, 548 - 1952.

HELLRIEGEL W.
- Das Klinische bild und die heilingsaussichten des malignen Melanoms. Strahlenthérapie Munich, Avril 1960, 111, N° 4 p. 510 - 524.

HENDRICK J.W.
- Treatment of cancer of the nasal cavity and para-nasal sinuses. Surg. Gynec. and obst. 102, 322 - 330, 1956.

HERBUT, P.A.
- Urological Pathology. Philadelphia, Lea and Febiger, 1952 - 1 : 121, 309 , 2 : 744, 868, 1217.

HUET P.C. et LABAYLE J.
- Traitement des cancers du maxillaire supérieur et résultat. Entretiens de Bichat, 1957, 363 - 364.

HUET P. C.
LABAYLE J. et
GODDE C. - A propos des melanomes primaires du domaine O. R. L.
Ann. d'oto-Layng.
75, 356 - 368, 1958.

HURIEZ Cl. LAGACHE C.
AGACHE P., BENOIT M.,
et DEVULDER B. - Le Naevocarcinome au début
Problèmes posés apr son diagnostic et son traitement
Les tumeurs noires de la peau - 1962.

HOUSAY B. A. and
UNGAR I. - Action de l'hypophyse sur la coloration des Batraciens.
Compt. rend. Soc. de Biol.
91 : 318, 1924.

IMLER. A. E. and
UNDERWOOD, J. W. - Malignant Melanoma in negro : with report of 6 cases.
South. Surgeon 13 : 61 - 67 , 1947.

JALESKI T. C. and
WALDO P. V. - Primary melanotic sarcoma of esophagus
Report of a case -
Ann. J. Cancer, 1935, 24 : 340 - 344.

- Primary Sarcoma of the Penis, Gurg. Gynec et Obst.
38 : 150, 1924.

JOLIAT H. - Contribution à la pathologie de l'oesophage;
Librairie Nouvelle, Lausanne;
Edwin Frankfurter, 1907.

KAPP - SCHWOERER H.
- Ist ein primär - chirurgisches vorgehen ber malignen -
Melanom heutenoch Zu verantworten ?
Schweiz. Med. Wsch. 90, 1494 - 1960.

KAPLAN I. J. - Malignant melanoma of the nose.
Arch. otolaryng.
1942, 35 : 85 - 90.

KBOTOVA L. T. - Deux cas de mélanomes des organes génitaux externes.
Akoucherstvo Guinek, Moscou,
1957, 8, N° 2 , 228.

KOTEK A. - Mélanosarcome de la vulve : Wien - Klin. Woch. 27 - 9 - 1946, 58, N° 35 - 572.

KYRLE P. - Zur Kenntnis der malignen melanoblastome der harnrohe, Ztsch. Urol. Chir. u. Gynak. 45 : 287 , 1940.

LAIDLAW C. F. and CAHN L. R. - Melanoblasts in Gum. J. Dent. Res. 12 : 534 - 537 , 1932.

LAUMONIER R. ET NOBECOURT J. - Le naevo-carcinome de la vulve. Gynécologie et obstétrique, tome 61, N° 1, 1962.

LEGRAND J. C. - Quelques aspects biochimiques et pathologiques de la mélanogénèse - Thèse Paris 1959.

LEMAITRE F. ET KLOTZ - Sarcomes mélaniques des fosses nasales Encyclop. - méd., chirurgie. (O. R. L.) 1951.

LEMBURG, H. - Clinical Aspects and Pathology of Rare Cases of Malignant Melanoma of the Vagina and Urethra, Geburtsh. u. Frauenh. 16 : 75 , 1956.

LOCQUES - Mélanosarcomes primitifs de la région anorectale Thèse Montpellier, 18 mars 1908.

LONG C. C. COUNSELLOR V. S., and DOCKERTY M. B - Primary Melano-épithélioma of the Fémale Urethra; Review of the Literature. Report of 3 cases, J. Urol. 55 : 52 , 1946.

LORING E. et ZEPPA R. - Melanocarcinoma of the Esophagus. J. thor. Surg. Saint-louis Juillet 1956, 32, N° 1, p. 35 - 45.

LOUGHEAD ET BLUFF - Mélanome malin du larynx. Annals of otology. 1952, t. 61, p. 154.

LOWSLEY, O.S. - Melanoma of Urinary Tract and Prostate Gland, South. M.J. 44 : 487, 1951.

MAC DERMOTT, E.N and KENNEDY J.D. - A case of Melanoma of the Penis, Brit. J. Gurg. 43 : 213, 1955.

MARCUS M.R. FAGIN J. - Malignant Melanoma in pregnancy "California Med". 1959, 91, 151.

MARQUES P. - Où en est la chimiothérapie du cancer par les anti-mitotiques Toulouse Médical - Février 1963.

- Les tumeurs noires de la peau "Maroc, médical" N° 417 p. 39 - 60.

MARQUES P. BRU A. et DELPLA M. - Dosimétrie en plésioroentgenthérapie J. E.R - 37 - 170 - 1956.

MASSON M. et FRIEDMAN I. - Mélanoma of the nose and car. J. larynx - Otol. 69, 98 - 107 - 1955.

MASSON P. - Tumeurs : Diagnostics histologiques Maloine édit., Paris, 1923, p. 599.

MASSON - Les tumeurs naeviques Bull. Acad. Méd. 3 Janvier 1933

MASSON - My conception of cellular nevi, Cancer, 1951, 4 , 9 - 38

Mc BURNEY, R.P. and BALE, C.F. - Primary Malignant Melanoma of the Female Urethra, Surgery 37 : 973, 1955.

Mc KENNA, C.M. - Melanoblastoma of Penile Urethra, Tr. Am. A. Genito - urin. Surgeons : 30 : 401, 1937.

MELICOW M. M. - Tumors of the Urinary Bladder; a Clinico - Pathological, Analysis of Over 2500 Specimens and Biopsies, J. Urol. 74 : 498 , 1955.

MEYER ET GUMPORT - Melanoma of the rectum
Ann. Surg., 1953, 138, 643.

MIESCHER G. - Ueber Klinik und Therapie der Melanome
Arch. Dermat. Syph.,
200, 215 (1955)

MOERSCH, H. J. and BRODERS, A. C. - Melano - épithelioma of the Esophagus,
J. A. M. A. 88. 1319 - 1320, 1927.

MOLLICA V. - Aspetti clinici ed istogenetici dei melanomi maligni delle fosse nasali. Il Cancro, 7, 218 - 238, 1954.

MONRO J. S. - Malignant melanoma of nasal fossa. Report of a case. J. Laryng. and otol. 60, 24 - 27, 1945.

MOORE E. S. et MARTIN H. - Melanoma of the upper respiratory tract and oral cavity. Cancer, 8 , 1167 - 1176 , 1955.

MORRIS Jr. G. C. et HORN Jr. R. C. - Malignant melanoma in the negro. review of literature and report of nine cases. Surgery,
29, 223 - 230, 1951.

NEW C. B. and HAVENS F. C. - Fibroma carcinoma and melanoma of the nose and nasopharynx.
Gurg. Clin. N. Am.,
1932, 12, 939 - 945.

NEWELL Q. U. and SCHRIVNER, W. C. - Malignant Melanoma of the Female Urethra,
Am. J. Obst. et Gynec. 35 : 328, 1938.

NITTER L. - The treatment of malignant melanoma with spécial reference to the possible effect. of radiotherapy. Acta Radiol.
(Stockholm), 1956, 46, 547.

PACK et GERBER - End results in treatment of malignant melanoma
Ann. Gurg., 1952, 136, 905 - 911

PACK, G. T. and MARTINS, F. G. - Treatment of anorectal malignant melanoma.
Dis. Colon and rectum,
3 : 15, 1960

PACK, G. T. PERZIK S. L. and SCHARNAGEL I. M. - The treatment of malignant melanoma : report of 862 cases. California Med. 66 : 283, 1947.

PACK G. T. SCHARNAGEL I. M et HILLYER R. A. - Multiple primary melanoma; a report of sixteen cases.
Cancer, Philadelphie, nov. 1952 - 5, N° 6, p. 1110 - 1115.

PACK ET MILLER - Treatment of pigmented nevus and malignant melanoma. Actor, 1952, 8, 243 - 255.

PACK et SCHARNAGEL - The prognosis for malignant melanoma in the pregnant woman.
Cancer, 1951, 4, 324, 334.

PERRON - Les Tumeurs mélaniques du nez
Thèse Lyon, 1922.

PIQUET J. et TERRACOL J. - Les maladies du Larynx
Masson éd. 1958 - Paris.

PLATE W. P. - Mélanome malin de la vulve (un cas)
Nederl. Verl. Gyn.
1949, 49, 399 - 406.

POMERANZ, A. A. and GARLOCK J. H. - Primary Melano carcinome of the Esophagus
Ann. Surg. 142 : 296 - 301, 1955.

PORTMANN C. et BEILLARD P. F. - Tum. nerv. des fosses nasales
Rev. de laryngol, oto., rhinol., 1947.
p. 154 et p. 125 - 144.

PUYO R. et PORTMANN M. - Melano-carcinome primitif de l'oesophage. Revue de laryngol., otol., rhinol., Mars, Avril 1950, N° 3 - 4 P. 178 - 183.

QUAN. S. WHITE J. and. DEDDISH, J. - Malignant Melanoma of the ano-rectum. Dis. colon and Rectum, 2 : 275, 1959.

QUENU et HARTMANN - Chirurgie du rectum, 1899 t. II, p. 344.

QUINET A. A. - Mélanome malin de la vulve. Rev. Brasil Cir. Mars 1955, 29, N° 3, 293 - 303. (Résumés franç. et allemand).

RAVEN - Anorectal malignant melanoma - Proc. Soc. Med. 1948, 41, 469 - 474.

RAVEN - Anorectal malignant melanoma - Amer. J. Surg. Janvier 1950, p. 85.

RAVEN - Malignant Melanoma, Acta 1952, 8, 343.

RAWLES, M. E. - Origin. of pigment cells from neural crest in mouse embryo. Physiol. Zool. 20 - 248 , 1947.

REBATTU A. - Les tumeurs mélaniques des fosses nasales. Thèse Lyon, 1954 - 1955.

REID J. D. - MELANOSARCOMA of the Penis, Cancer 10 : 359, 1957.

REITMAN - Radiotherapy in malignant melanoma Amer. J. Roentg. and - Rad. ther, 1952. N° 2, 286 - 293.

ROBERTS, D. I. - Massive Malignant - Melanoma g. Penis Occuring in a Malayan, Brit. J. Surg. 39 : 561, 1952.

ROBERTSON J. W. - Malignant Melanoma of the Esophagus, as one of multiple Malignant tumors Gastroenterology 27 : 121 - 126, 1954.

ROSENBERG - Anorectal melanoma
Amer. J. Surg.
Janvier 1950, p. 193.

ROSENBERG J. C. - Melanuric Nephrosis, A. M. A.
Arch. Path. 62 : 399, 1956.

ROUZAUD - Pigmentation physiologique de la muqueuse buccale
Thèse Lyon, 1923.

SAMMARTINO R. SUIXA H. L. et CALANDRA D. -Le mélanoblastome de la vulve. A propose de 2 observations personnelles.
Prens. Med. Argent, 10 Juillet 1953, 40, 28, 1772 - 1778.

SAVRAN J. SAYER E. A. and SHADIACK C. E. - Primary Malignant Melanoma of the Female Urethra, Am. J. Surg. 75 : 743, 1948.

SCHIRREN C. G. - Röntgentherapie gutartiger und bösartiger Geschwülste in :J. Jadassohn : Handbuch der Hautund Geschlechts - Krankheiten Ergänzungs - Werk. 5. Band/2.
Teil, PP. 415. 427
Springer- Verlag, Berlin, 1959.

SCHOOLMANN and ANDERSON - Six cases : Malignant melanoma of the nose and sinuses. Annals of otorhinolaryng.
1950, 52, 1 . 124 - 140.

SCHRENS - Remarque de discussions.
Arch. Dermat. Syph.
200 - 249 - 1955.

SCHIH H. E. - Melanoma of Urethra,
Am. J. Cancer 36 : 243, 1939.

SIRSAT M. V. - Malignant melanoma of the nasal mucosa :

report of a case;
Indian Medical Gazette,
87, 357 - 358, 1952.

SIRSAT M. V. - Malignant melanoma of the esophagus,
Indian J. M. Sc. 9
20 - 22 , 1955.

SMITH A. T. -Primary melanoma of the nasal cavity
Report of two cases
Arch. otolaryng.
29, 437 - 445, 1939.

STANLEY MIKAL- Malignant Melanoma of the Anus and Rectum.
M. D., Boston, American Journal of Surgery, Volume 103, February 1962.
Massachusetts

STEJAN - Melanoblastoma of Penis Rozhe.
Chir. 34 : 103, 1955.

SUDAKA J. - Les Mélano-sarcomes primitifs en O. R. L.
Journal fr. d'Oto-Rhino-Laryng. 7, 743 - 761, 1958.

SYLVEN B. - Malignant melanoma of the skin. Report of 341 cases treated during the years 1929 - 1943.
Acta radiol. 32, 33 (1949).

TAILHEFER A. - Le traitement des naevo-carcinomes. (résultats et techniques).
PILLERON J. P. Bulletin Assoc. fr. et canc. , 1953, 40, N° 4 , 466 - 476

TAILHEFER A. - Traitement des Naevo-carcinomes.
PILLERON J. P. Les Tumeurs noires de la peau. 1962.

TAKEUTI.Y. - A case of melanosarcome in nasal and maxillar cavity.
Zibi Inkoko Riusyo, 50, 865 - 867, 1957.

TAUSSIG F. J. - Cancer of the Vulva (discussion), tr. Am. Gynec. Soc.
65 : 173, 1940.

TULLIS James L. - Triéthylènephosphoramide in the treatment of disseminated melanoma.

J. Am. Med. Assoc., Chicago, 4 Janvier 1958, 166. N° 1, p. 37 - 41.

TURNER P. - Melanotic Sarcoma of the Kidney, Proc. Roy. Soc. Med. 14 : 38, 1.920.

VENTURO, R. C. and MILLER H. - Malignant melanoma of rectum, prolapsed. Amer. J. Proc., 8 : 56, 1957.

VICKERS - Melanoepithelioma of rectum. Thesis, university of Minnesota, 1940, 25 P.

VINCENT ET FEROLDI - Tumeur mélanique de l'intestin grêle. Soc. Chir. de Lyon. 26 Janvier 1950.

VOSS E. - Ein Fall von Melano-Sarkom des osophagus, Frankfurt, Ztschr. f. path. 36 : 353 - 362, 1928.

WATSON B. P. and, GUSBERG. S. B. - Prevention and Treatment of Carcinoma of the Vulva, Am. J. obst. et Gynec. 52 : 2, 1946.

WESTON et MARREN - Melanoma of rectum J. Of. the Intern. Coll. Of. Surg. Avril 1952, p. 403 - 416.

WHITE N. - Mélanome de la vulve. Proc. Roy. Soc. Med. 1931, 29, N° 4 , 307 - 308.

WICKHAM, PERROT et KRITTER - Trois cas de naevo-carcinomes des organes génitaux féminins. Gyn. Obst., 1944. 44, N° 1, 1, 3, 25, 26.

WILLIAMS . J. L. et MARTIN L. C. - Noevocarcinoma of the skin and mucous membranes Lancet, 1, 135 - 138 , 1938.

WILLIER B. H. - A Study of feather color patterns produced by grafting

melanophores during embryonie development.
Biol. Bull., 1940, 79, 345.

YAKER - Melanoma of rectum
Amer. J. Surg., 1951, 81, 94.

YOHNSON W.O - Mélanome malin primitif de la vulve.
Amer. J., Obst. Gyn.,
Février 1939, 37, N° 2, 310 - 315.

-=-=-=-=-=-=-

Imprimé au CENTRE D'EDITIONS
UNIVERSITAIRES DE l'A.G.E.T,
15, Rue des Lois à TOULOUSE.
Octobre 1963